

UNIVERSITÉ D'ALGER
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER
ANNÉE 1938 — N° 2

Les Protéïdes du sérum sanguin dans les états anaphylactoïdes

(Essai de Pathogénie - Traitement)

Travail de la Clinique Médicale de la Faculté d'Alger

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement le 19 Février 1938

par

MARCHETTI ANTOINE

NÉ LE 30 AOÛT 1908 à MODANE (Savoie)

JURY

MM. AUBRY, Professeur de clinique médicale.....	Président
PORTES, Professeur de Physique médicale.....	Juges
LEBON, Professeur de Thérapeutique	
BENHAMOU, Agrégé (Médecine).....	

UNIVERSITÉ D'ALGER
FACULTE MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER
ANNÉE 1938 — N° 2

Les Protéïdes du sérum sanguin dans les états anaphylactoïdes (*Essai de Pathogénie - Traitement*)

Travail de la Clinique Médicale de la Faculté d'Alger

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement le 19 Février 1938

par

MARCHETTI ANTOINE

NÉ LE 30 AOUT 1908 à MODANE (Savoie)

JURY

MM. AUBRY, <i>Professeur de clinique médicale</i>	Président
PORTES, <i>Professeur de Physique médicale</i>	Juges
LEBON, <i>Professeur de Thérapeutique</i>	
BENHAMOU, <i>Agrégé (Médecine)</i>	

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

DOYEN.....	{	MM. LEBLANC (F. F. I. F)
DOYEN HONORAIRE.....		HERAIL (F. I. F)
ASSESEUR.....		COSTANTINI (* F. I. F).

PROFESSEURS

Clinique médicale	AUBRY (F. F. I. F)
Clinique gynécologique.....	CABANES (F. F. I. F)
Clinique chirurgicale	COSTANTINI (* F. I. F)
Botanique et matière médicale.....	FOURMENT (I. F. O. O. F)
Clinique médicale et hygiène infantile.....	GILLOT (I. F)
Médecine légale	GIRAUD (O. F. F. I. F)
Clinique obstétricale et puériculture du premier âge	LAFFONT (O. F. F. I. F)
Anatomie	LEBLANC (F. F. I. F)
Thérapeutique	LEBON (F. F. I. F)
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie.....	LOMBARD (* F. I. F)
Chimie biologique et médicale.....	GIBERTON, (I. F.)
Pharmacie	MUSSO (* I. F)
Bactériologie	PINOY (* I. F)
Clinique psychiatrique.....	POROT (I. F)
Physique médicale.....	PORTES (F. F. I. F)
Anatomie pathologique	MONTPELLIER (I. F)
Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées.....	RAYNAUD (F. F. I. F)
Parasitologie et zoologie médicale.....	SENEVET (F. I. F)
Physiologie	TOURNADE (O. F. F. I. F)
Histologie et Embryologie.....	COURRIER (* F. I. F)
Chimie générale, pharmaceutique et toxicologie	WUNSCHENDORFF (I. F)
Clinique ophtalmologique	TOULANT (* F. F.)
Hygiène, hydrologie et climatologie.....	N...

PROFESSEURS HONORAIRES

ARGAUD (F. F. I. F)	HERAIL (F. I. F)
POUJOL, (F. I. F)	WEBER (* F. I. F)

CHARGES DE COURS

Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	MM. ABOULKER (F. F. I. F)
--	---------------------------

AGREGES

Médecine	BENHAMOU (* F. A. F)
Histologie	LACROIX (A. F)
Chirurgie	N...
Obstétrique	SABADINI
Anatomie pathologique	MOGGI (* I. F)
Anatomie	HOUEL (* F. I. F)
Chimie médicale	N...
Histoire naturelle pharmaceutique.....	RIBET (F. A. F)
Pharmacie	N...
	ROQUES (I. F)
	MONNET

AGREGES LIBRES

Physiologie	BATTEZ.
Chirurgie	FERRARI (I. F)
	DUBOUCHER (I. F)

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549019_0018

Je dédie cette thèse :

A MA MERE ET A MON PERE

*Humble témoignage de ma
profonde affection et de ma
reconnaissance.*

A MES FRERES

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AUBRY

Qui nous a inspiré ce travail et nous a fait le très grand honneur d'en accepter la présidence.

En témoignage de nos sentiments de profonde gratitude et de notre entier dévouement.

À NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR PORTES

Il a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter de siéger dans notre jury. Déjà, au cours de nos études, nous avons eu l'occasion de profiter d'une bienveillance qu'il nous a toujours témoignée avec son affabilité coutumière. Qu'il reçoive l'hommage de toute notre reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEBON

Nous n'oublierons jamais la bienveillance avec laquelle il nous accueillit dans son service. Son enseignement tant à l'Hôpital qu'à la Faculté restera un des meilleurs souvenirs de notre vie d'étudiant.

Il nous donne, en acceptant d'être notre juge, un nouveau témoignage de son affectueuse sollicitude.

Qu'il veuille bien nous permettre de lui présenter ici l'hommage de notre profonde reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BENHAMOU

Pendant deux ans nous avons suivi avec intérêt ses cours à la Faculté. Par son enseignement clair et précis, il a considérablement facilité notre tâche au cours de nos études.

Il nous témoigne sa bienveillance en acceptant d'être notre juge, nous l'en remercions très sincèrement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR THIODET

Médecin des Hôpitaux

*Vous avez toujours été
pour nous un maître et un
ami.*

*C'est à vous que nous sommes
redevable du meilleur de
cet ouvrage, bien faible témoignage
de notre profonde
gratitude et de notre entier
dévouement.*

A MONSIEUR MARCEL RIBERE

Docteur en Pharmacie

*Vous nous avez suivi pas à
pas dans l'élaboration de ce
travail, ne cessant de nous
prodiguer vos encouragements
et vos conseils.*

*Soyez assuré de notre
affectueux attachement.*

A NOS MAÎTRES DE LA FACULTE
ET DE L'HOPITAL

*Vers eux vont tout notre
respect et toute notre recon-
naissance.*

MONSIEUR LE DOCTEUR LEMAIRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAFFONT

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUMOLARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOGGI

MONSIEUR LE PROFESSEUR FERRARI

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUBOUCHER

MONSIEUR LE PROFESSEUR LACROIX

MONSIEUR LE DOCTEUR VERGOZ

MONSIEUR LE DOCTEUR SARROUY

A NOS MAITRES DE CONFERENCE

MONSIEUR LE DOCTEUR SANTUCCI

Ex-Chef de Clinique à la Faculté

MONSIEUR LE DOCTEUR BONAFOS

Ex-Chef de Clinique à la Faculté

Chirugien de l'Hôpital d'Aïn-Temouchent

MONSIEUR LE DOCTEUR GARES

Ex-Interne des Hôpitaux

*Vous nous avez accordé
votre confiance et prouvé
votre amitié. Puissiez vous
trouver ici l'expression de
notre inaltérable affection.*

A MES DEUX AMIS

LES DOCTEURS FERNAND MAGNOL ET MICHEL TORNER

*Qui ont toujours partagé
nos plaisirs et nos peines.*

A LA MEMOIRE DE MES AMIS

LES DOCTEURS GEORGES FOURES ET

WILLIAM MENTASTI

A NOS CAMARADES DE L'HOPITAL

ET DE LA FACULTE

LES DOCTEURS FABREGOULE, LAVALLEE,
DENDALE, FANJEUX, DELORT, BONNARD,
PORTIER, LECA, BAQUERE, FEURTET,
BISQUERRA, BOUVEL, SOUNES.
GARNIER, TUDURI, GERSTLE, RICARD,

Et tous ceux qui nous ont prouvé leur amitié

Les Protéïdes du sérum sanguin dans les états anaphylactoïdes

(Essai de Pathogénie - Traitement)

Travail de la Clinique Médicale de la Faculté d'Alger

INTRODUCTION

Notre stage à l'Ambulance d'El-Kettar nous a souvent fourni l'occasion d'observer des manifestations urticariennes, séquelles plus ou moins régulières, consécutives à une thérapeutique indispensable basée sur des injections de divers sérums.

Nous nous sommes intéressé à ces accidents sérieux, d'autant plus que nous en avons nous-même souffert.

Dans le service de la Clinique Médicale, MM. AUBRY, THIODET et RIBÈRE poursuivaient déjà des recherches sur ce sujet. Nous inspirant de leurs travaux et sous leur direction, nous avons étudié le comportement du sérum dans ces affections. Etablissant de pair, l'équilibre protidique dans l'anaphylaxie, nous avons pu montrer les relations étroites qui existent entre les états anaphylactoïdes et les états anaphylactiques.

Nous connaissons déjà le rôle joué par les protides dans certaines réactions de défense de l'organisme et, plus spécialement, par les globulines dans celles qui se rapportent à l'immunité. Nous avons démontré que cette fraction protidique conserve toute son importance dans les états de sensibilisa-

tion. Et c'est ainsi que nous avons appliqué la thérapeutique de désensibilisation d'AUBRY, THIODET et RIBÈRE, basée précisément sur cette considération.

Nous avons divisé notre travail de la manière suivante :

1° Chimie des protéides du sérum sanguin.

2° Leur rôle :

a) dans l'immunité

b) dans l'anaphylaxie

c) dans les états anaphylactoïdes.

3° Leur action thérapeutique.

Après tant d'auteurs, et non des moindres, nous avons osé nous engager dans cet immense terrain en friches qu'est l'anaphylaxie. En le parcourant, nous avons été conduits à émettre des hypothèses que l'avenir se chargera d'affirmer ou d'infirmer.

Si les travaux ultérieurs confirment nos idées, nous en serons d'autant plus fier qu'elles nous ont été inspirées par des maîtres que nous vénérons. Dans le cas contraire, nous pouvons espérer que des discussions qu'elles feront naître jaillira, peut-être, une idée plus neuve et plus juste. C'est pourquoi nous ne croyons pas avoir fait œuvre inutile.

Mais pourtant, si l'on venait un jour nous démontrer la vanité de ce travail, nous n'en conserverons pas moins le souvenir des heures délicieuses que nous a procurées sa préparation sous la bienveillante attention de nos maîtres.

Les facteurs protidiques
du sérum

LES FACTEURS PROTIDIQUES DU SÉRUM

L'étude de la constitution chimique du sérum sanguin conduit à constater qu'il renferme, à côté de l'eau qui est son constituant le plus important, des matières grasses, des substances minérales, des matières protéiques.

Ce sont ces dernières qui y sont en plus grand nombre.

En effet, si nous citons des chiffres, un litre de sérum contient : eau = 908 — matières grasses et substances minérales = 12 — matières protéiques = 80.

Les premiers de ces composants sont des entités chimiques bien définies. Par contre, lorsque l'on confronte les différents textes que la bibliographie met à notre disposition sur les protides du sérum, on est obligé de constater que l'accord n'est pas encore établi sur leur simple constitution chimique.

Lorsqu'on aborde l'étude d'une substance cristalloïde de structure chimiquement établie, dont la molécule renferme les mêmes éléments et en même quantité, cette étude est singulièrement facilitée car à l'analyse fait suite immédiatement une synthèse. Il est alors aisé de connaître les conditions

et les proportions qui président à l'assemblage, dans l'espace, des corps simples et des fonctions constitutives de cette substance.

Au contraire, quand on étudie une de ces substances non dialysables, décrites pour la première fois par GRAHAM et dénommées par lui « colloïdes », on se heurte à des difficultés insurmontables dans l'état actuel de la science. Car on ne s'adresse plus à des atomes et des molécules de structure connue mais à des assemblages de micelles colloïdales qui possèdent, vis à vis des réactifs chimiques d'investigation, une susceptibilité extraordinaire.

Or, il se trouve que les protides sont constitués uniquement de micelles et, à quelques exceptions près, toutes les fois que l'on essaye de les mettre en contact avec un réactif aussi doux soit-il, toutes ces micelles, dont l'étude serait peut-être facile si elles restaient isolées, s'agglomèrent dans une sorte de réaction de défense, aboutissant à ce véritable désastre chimique : la floculation.

C'est ainsi que par des procédés de floculation on est arrivé à admettre la présence dans le sérum des matières protidiques suivantes :

- sérum albumine, encore appelée improprement sérine ;
- sérum globuline.

Sérum albumine ou sérine

A l'état normal chez l'homme, la sérine est la protéine la plus abondante du sérum. De poids moléculaire plus faible que la globuline, on la retrouve dans les autres liquides de l'organisme. Elle traverse avec facilité la barrière rénale et constitue la majeure partie de l'albumine des albuminuries.

La sérine est soluble dans l'eau, dans les solutions de sels neutres et d'alcalis. Ses solutions aqueuses ne précipitent ni par dilution ni par dialyse prolongée. Par contre, elles précipitent partiellement, en milieu acétique, par le chlorure de sodium et le sulfate de magnésium et totalement, en milieu neutre, par le sulfate d'ammonium à saturation. Comme toutes les albumines enfin, la sérine précipite par les acides trichloracétique et métaphosphorique, par le réactif de Tanret.

Elle coagule à la chaleur aux environs de 75 degrés. Elle dévie à gauche le plan de polarisation de la lumière. Son point isoélectrique est à pH 4,7.

De nombreux auteurs ont étudié sa composition chimique. Comme tout protide, elle contient du Carbone, de l'Hydrogène, de l'Oxygène, de l'Azote et du Soufre.

HAMMARSTEN, sur le sérum de cheval, PIEETTRE, ACHARD et GRIGAUT, METZGER, sur le sérum humain, donnent :

C : 53,08 — H : 7,10 — Az : 15,26 à 15,93 —
S : 1,13 à 1,78 — O : 21,86

Enfin, certains auteurs comme ABDERHALDEN, HERZFELD, FURTH et NOBEL, ont déterminé les acides aminés qui entrent dans sa constitution. Les chiffres qu'ils en donnent sont loin d'être identiques et METZGER conclut que cette diversité de résultats provient de la valeur discutable des méthodes de dosage utilisées.

Sérum globuline ou globuline

Lorsqu'on traite le sérum sanguin par du sulfate de magnésium à saturation ou du sulfate d'ammonium à demi-saturation, on obtient un précipité insoluble ou difficilement soluble dans l'eau, soluble dans les solutions étendues de sels neutres. Ce précipité, masse blanche formée de flocons très fins et qui va jaunir sous l'influence de la dessiccation, est constitué en majeure partie par la sérum-globuline.

La première question qui se pose est de savoir si ce corps obtenu est une entité chimique.

Si l'on veut se faire une opinion en consultant les textes, on est surtout frappé par les nombreuses contradictions que l'on y rencontre.

Pour KOPACZEWSKI « il est difficile de parler « des globulines comme d'une classe de substances « définies, car la différenciation entre albumines et « globulines est malaisée ». Il ajoute, après avoir donné la composition élémentaire de différentes globulines animales et végétales, « il est donc

« compréhensible que l'accord est loin d'être fait
« sur la nature chimique des globulines. Pour les
« uns il s'agit d'un mélange de deux, trois, quatre
« ou plus substances que l'on désigne par des
« termes divers, pour d'autres, au contraire, les
« globulines, malgré les divers degrés de dispersi-
« bilité dans l'eau ou dans les solutions salines,
« sont des substances simples ».

L'existence même des globulines, en tant que substance spéciale, a été mise en discussion. MOLL a signalé qu'il a pu réussir la transformation d'une albumine cristallisée en une substance ayant tous les caractères des globulines. Par action de Co^3Na^2 il a pu isoler à partir de ces globulines, des fractions présentant des degrés de dispersibilité comparables à ceux des globulines naturelles.

TAYLOR a pu, de la même façon, modifier cette dispersibilité et transformer des globulines en fractions dispersibles ou indispersibles.

Si nous nous reportons maintenant à l'opinion d'ARTHUS, voici dans quels termes cet auteur s'exprime sur la chimie des globulines :

« Quelle valeur doit-on attribuer aux caractères
« différentiels des deux groupes albumines et
« globulines ? Ne sont-ils pas bien superficiels ?
« Des différences d'ordre physique (solubilité,
« précipitabilité) sont-elles suffisantes pour instituer
« deux groupes ? »

Reprenant les expériences citées plus haut relatives à la transformation des albumines et des glo-

bulines, ARTHUS, à l'encontre de KOPACZEWSKI, conclut :

« Nous disons que les albumines et les globulines forment deux groupes naturels distincts car jamais on n'a pu, en partant d'une albumine, obtenir une substance présentant les propriétés d'une globuline et jamais, en partant d'une globuline on n'a pu obtenir une substance présentant les propriétés d'une albumine. On peut transformer une albumine ou une globuline en quelque chose qui n'est plus albumine ou globuline, mais on ne peut pas transformer une albumine en globuline ou une globuline en albumine ».

Comment oser soutenir une idée personnelle devant des opinions aussi contradictoires soutenues par des auteurs d'une compétence indiscutable ?

Ce que nous venons de voir se rapporte aux globulines considérées en tant que globulines pures.

D'autres auteurs considèrent ce que l'on pourrait appeler des « substances globuliniques » et ils admettent que cette fraction protidique n'existe pas à l'état libre, mais qu'elle est formée, soit par un mélange, soit par une combinaison d'une matière « globulinoïde » et d'un lipide.

Pour Miss H. CHICK, l'euglobuline serait une combinaison de pseudoglobuline avec un lipide. Ceci demande explication : on sait que le précipité obtenu par l'action du sulfate d'ammonium à demi-saturation sur le sérum sanguin n'est pas une indi-

vidualité chimique bien définie ; on peut distinguer, en effet, au moins deux fractions dans la globuline.

Si on effectue plusieurs précipitations au sulfate d'ammonium à demi-saturation et qu'on soumette ensuite à la dialyse la solution saline de globuline, on constate qu'une partie seulement de cette globuline précipite. La portion restée en solution ne précipite alors ni par dialyse prolongée, ni même par acidification.

HOFMEISTER, FREUND et JOACHIM ont donné à la première portion le nom d'euglobuline, à la seconde celui de pseudoglobuline.

Or, Miss CHICK a constaté qu'au cours de la dialyse, il ne se formait de l'euglobuline que tant qu'il y avait des lipides — la lécithine en l'occurrence — en solution et que l'addition de cette lécithine provoquait la formation d'une plus grande partie d'euglobuline.

MACHEBŒUF admet aussi l'existence d'un complexe lipo-protidique qu'il a proposé de nommer cénapse lipo-protidique et dans lequel le lipide serait combiné au protide à tel point qu'un épuisement de six mois par différents solvants de graisses n'arriverait pas à séparer complètement les deux composés.

D'autres auteurs, comme SWEDBERG pensent au contraire, que l'euglobuline existe seule normalement et que la pseudoglobuline n'est qu'un produit artificiel provenant du processus de fractionnement.

Toutefois, nous nous arrêterons à l'idée actuelle

des différents auteurs, à savoir que les globulines sont considérées comme un mélange de différentes fractions protidiques que des méthodes, pratiquement rigoureuses, permettent d'isoler avec facilité.

On divise donc les globulines en deux groupes : d'une part, une fraction soluble dans l'eau et constituant les pseudoglobulines, d'autre part, une fraction insoluble dans l'eau et constituant les euglobulines.

Pseudo et euglobulines sont à leur tour divisées en deux fractions qui sont fonction de leur solubilité dans une solution saturée de Cl Na . Les fractions insolubles constituent les pseudoglobulines et les euglobulines α ; celles qui sont solubles forment les pseudoglobulines et les euglobulines β .

En résumé, nous voyons que ces différenciations reposent sur quelques propriétés physico-chimiques :

Par dialyse, l'euglobuline précipite, la pseudoglobuline ne précipite pas.

Pour précipiter l'euglobuline, 33 volumes pour 100 de sulfate d'ammonium sont suffisants, alors que la pseudoglobuline demande pour précipiter, de 35 à 46 volumes pour 100 de ce sulfate.

Par contre, l'indice de réfraction et la température de coagulation sont les mêmes pour les euglobulines et les pseudoglobulines. La température de coagulation est de 70° .

Le point isoélectrique des globulines est à $\text{pH } 5.5$.

Les auteurs qui ont étudié la constitution chimique des globulines, tel HAMMARSTEN sur le sérum de cheval, ont obtenu des résultats analogues à ceux cités plus haut pour la sérine qui, cependant, semble plus riche en Soufre.

De nombreux auteurs, ABDERHALDEN, FURTH et LIEBEN, ont essayé de déterminer la composition des globulines en acides aminés. De même que pour la sérine, les résultats obtenus sont si divergents qu'on ne peut les accepter qu'avec réserve. Toutefois, on doit retenir la présence de glyocolle dans la sérum-globuline que l'on ne trouve pas dans la sérum-albumine.

Egalement, on note la présence de tryptophane qui, d'après FURTH et LIEBEN, serait plus abondant dans l'euglobuline (4,17 %) que dans la pseudoglobuline (3,75 %).

FISCHER et RUBINSTEIN, en dosant le tryptophane plus spécialement dans l'euglobuline α , ont voulu ainsi démontrer l'existence de ces fractions globuliniques.

Enfin d'autres auteurs, tels HARDY et Miss CHICK, ont mis en évidence la présence de phosphore (0,08 à 0,1 %) dans l'euglobuline alors que la pseudoglobuline n'en renferme pas. Cependant, l'accord n'est pas fait sur l'origine de ce phosphore. Pour CHICK, il proviendrait d'un lipide qui serait combiné à la pseudoglobuline. HASLAM en fait une partie intégrante de l'euglobuline.

Voici, d'après Guy DEMENIER, les propriétés physico-chimiques qui différencient les deux protéides du sérum sanguin :

SERUM ALBUMINE	SERUM GLOBULINE
Ne précipite pas : par Dialyse par CO^2 par $\text{SO}^4 \text{Mg}$ à saturation	Précipite : par Dialyse par CO^2 par $\text{SO}^4 \text{Mg}$ à saturation
Précipitée par $\text{SO}^4 (\text{NH}^1)^2$ à demi-saturation	Précipitée par $\text{SO}^4 (\text{NH}^1)^2$ à demi-saturation
Se dissout dans l'eau	Insoluble ou très faiblement soluble dans l'eau
Point isoélectrique : $\text{pH} = 4.7$	Point isoélectrique : $\text{pH} = 5.5$
Pouvoir rotatoire : — 61, en moyenne	Pouvoir rotatoire : — 47,80, en moyenne
Ne renferme pas de Glycocolle	Renferme du Glycocolle
Renferme moins de 2 gr de tryptophane %	Renferme plus de 2 gr. de Tryptophane %

Une question importante dans l'étude des protéines sériques, notamment au point de vue de leurs propriétés biologiques, c'est la connaissance de l'origine de ces substances.

Les premières recherches sur ce sujet furent effectuées par WHIPPLE et son école. Puis COHN et surtout HOWE apportèrent une importante contribution à cette étude.

Pour ces auteurs, l'origine cellulaire des protéines plasmatiques est certaine. Ce serait donc dans le cytoplasme que se produirait la synthèse des albumines, à partir des acides aminés constitutifs.

Cependant, le « cycle vital » des protides est mal connu. Lorsqu'on considère le développement des vaisseaux sanguins dans un embryon de poulet, on remarque que ces vaisseaux dérivent des cellules dites angioblastes qui sont elles-mêmes des dérivés mésodermiques et qui donnent à leur tour l'endothélium, le plasma sanguin et les globules rouges.

Donc, embryologiquement parlant, le premier plasma sanguin résulte d'un processus de destruction cellulaire et se trouve différent par essence, dans son origine, du liquide interstitiel.

Il existe d'ailleurs un mécanisme régulateur qui détermine la production ou l'utilisation des fractions protidiques du sérum ; l'existence de ce mécanisme est démontrée par un certain nombre de faits, tels par exemple :

— la relative uniformité de la concentration totale en protides et de leurs proportions réciproques dans les conditions semblables ; c'est ainsi qu'il existe un rapport sérine/globuline qui a été étudié à l'état normal et dans différents états pathologiques ;

— l'influence des facteurs extrinsèques sur l'une des fractions protidiques sans changement notable des autres.

Il semblerait, en ce qui concerne l'origine des fractions protidiques, qu'il n'existe pas d'interdépendance étroite entre la sérum albumine et la sérum globuline et ceci, contrairement aux opinions de HERZFELD et KLINGER et de STARLINGER.

Les globulines ne seraient donc pas un dérivé de la sérum albumine, « leurs variations ne sont ni « parallèles ni simultanées, pas même progressives, « mais au contraire variables, souvent décalées « dans le temps, quelquefois soudaines, donc indé- « pendantes ».

BERGER a démontré expérimentalement que la globuline prédomine dans le foie et dans le rein, tandis que la sérum albumine prédomine dans les extraits musculaires.

Sur un pareil sujet, d'ailleurs, les opinions ne manquent pas non plus. Si l'on considère celles de LINDER, LUNDSGAARD, VAN SLYKE, WHIPPLE, KERR KURWITZ, etc., on arrive à la conclusion suivante : la cellule hépatique joue un rôle essentiel et de premier plan dans le métabolisme des protides, la rapidité de formation de la sérum globuline étant plus grande que celle de la sérum albumine. Comme le signale également WALICH, le foie se présente comme réparant les pertes de l'organisme, en quelques jours pour les globulines et en plus d'une semaine parfois, pour la sérine.

En plus de la cellule hépatique, la reconstruction des albumines spécifiques à partir des acides aminés alimentaires se fait au niveau des différents tons : muscles, rein, rate, pancréas.

Nous avons vu que les protides sériques se présentent à nous sous l'état colloïdal. Il nous semble donc nécessaire de nous occuper des propriétés colloïdales de ces substances.

On sait que la principale propriété des protides est la coagulation sous l'influence de divers agents physiques ou chimiques. Or, à ce point de vue, les globulines sont les plus instables parmi les colloïdes sériques. Il suffit, par exemple, d'une simple agitation, pour obtenir un changement notable dans la dispersion de ces hydrosels. Cette coagulation ne s'effectue pas en masse, mais répond à des concentrations de solutions salines différentes et à des températures qui, loin d'être fixes, s'échelonnent dans une zone encore mal déterminée. Il faudra donc distinguer entre l'action des électrolytes et l'action de la température.

En se basant uniquement sur cette dernière, VAN DER KERCKOFF a obtenu une coagulation fractionnée des diverses globulines, lui permettant d'isoler quatre globulines différentes dans le sérum de cheval.

L'action des électrolytes est fort complexe. On sait que les sels neutres de Na, de Mg et NH_4^+ coagulent les globulines, fait qui est d'ailleurs utilisé pour leur séparation.

Enfin BERGAUER admet que les globulines représentent un agent de stabilisation des albumines. C'est ainsi que les albumines coagulent par le formol, plus rapidement que si elles sont en combinaison avec les globulines.

Cette action stabilisante serait due à la présence des globulines, à laquelle s'ajoute l'action de la lécithine et des lipides, et nous savons à quel point ces globulines absorbent les lipides.

Par tout ce que nous venons de voir, le problème des protides doit surtout se localiser autour de la chimie des globulines. La sérum albumine remplit son rôle elle aussi, mais certainement d'une manière plus discrète, plus effacée, à la façon d'un tampon qui amortirait les chocs chimiques.

Certains auteurs voudraient lui faire jouer un rôle important dans la dissolution de la globuline ; elle augmenterait la solubilité dans le sérum, de ce corps à peu près insoluble dans l'eau.

Il semblerait donc que, se plaçant uniquement sur le terrain des globulines, il puisse en résulter une simplification extrême. Malheureusement, les globulines représentent des complexes formés par des combinaisons diverses d'acides aminés. Ceux-ci, au nombre de dix-sept, correspondent à des corps cristallisés, de manipulation facile et de recherche aisée lorsqu'ils sont isolés. Or, ces dix-sept molécules peuvent former, d'après les calculs d'ABDERHALDEN, $2.432.902.008.176.640.000$ composés différents et ceci, sans envisager les produits innom-

brables qui résulteraient de simples variations de proportions entre les éléments combinés. De plus, ces corps cristallisés s'unissent pour donner un autre corps qui est la représentation même de la difficulté chimique : un colloïde.

Au point de vue pratique, ces discussions purement scientifiques sur la composition, les propriétés physico-chimiques, la fraction artificielle des protides sériques, les théories forgées sur leur origine, n'intéressent pas au plus haut point le clinicien. Ce qui l'intéresse surtout, c'est leur rôle biologique en général et, particulièrement, les variations physiologiques ou pathologiques de ce qu'il est convenu d'appeler équilibre protidique du sérum sanguin ou quotient albumineux.

Aussi nous proposons-nous d'étudier, tout d'abord, les valeurs normales des constituants de l'équilibre protidique.

Puis, nous limitant au sujet de ce travail, nous tâcherons de préciser l'intérêt que peut tirer la clinique, de l'étude du quotient albumineux pour le diagnostic, le pronostic et la conduite d'un traitement approprié dans les états anaphylactoïdes.

La sérine et la globuline constituent la presque totalité des protéines du sérum sanguin. De nombreux auteurs ont voulu voir, à côté de ces deux constituants primordiaux, d'autres protides tels que les nucléo-protéides, fibrino-globulines et séro-mucoïdes. De même PIETTRE et VILA, par une méthode spéciale de séparation des protéines connue

sous le nom de Méthode à l'acétone de PIETTRE, ont mis en évidence la présence d'une myxoprotéine qui a été étudiée également par ADNOT. Mais si ces différentes substances entrent dans la constitution du sérum, ce n'est que dans des proportions encore mal définies. C'est pourquoi nous ne retiendrons parmi les albumines du sérum que d'une part, les sérines globalement considérées et d'autre part, les globulines également globalement considérées. C'est le rapport de ces deux protides : sérine/globuline qui constitue l'équilibre protidique du sérum sanguin ou, autrement dit, le quotient albumineux.

Pour établir cet équilibre protidique, deux dosages sont nécessaires :

Dosage du taux de la sérine ;

Dosage du taux de la globuline.

Leur somme donne le taux complet des protides et le rapport sérine/globuline, la valeur de l'équilibre protidique.

Il est évident que l'on peut arriver au même résultat en dosant d'abord les protides totaux puis la sérine. La différence de ces deux valeurs donnera le taux de globuline.

De nombreuses méthodes ont été utilisées en vue de la détermination quantitative des protéines sériques. Notre intention n'est pas de les étudier. Nous nous bornerons à les citer et nous donnerons ensuite, avec sa technique, les raisons qui ont présidé au choix d'une d'entre elles.

Pour la précipitation et la séparation des protéines, deux groupes de méthodes sont offerts à l'expérimentateur. Le premier repose sur le pouvoir qu'ont certaines solutions salines de précipiter, suivant leur concentration, les diverses protéines. Il comprend toutes les méthodes aux sels.

Le second renferme les méthodes qui utilisent l'action précipitante de l'acétone à l'égard des protéines. Ces méthodes sont d'utilisation récente. C'est PIETTRE et VILA qui en indiquèrent le procédé en 1921. A la même époque, BIERRY et VIVARIO avaient exposé une méthode à l'acétone pour l'obtention des albumines totales pures.

Enfin c'est ADNOT qui, en 1931, a mis au point la méthode de PIETTRE en en donnant une adaptation heureuse à la détermination clinique des protéines du sérum.

Les méthodes aux sels, plus anciennes, ont été les plus utilisées.

PINKUS, HOWE, emploient le sulfate de sodium à 30° et précipitent ainsi, à demi-saturation, les globulines, à saturation, la sérine. L'action de ce sel est superposable à celle du sulfate d'ammonium qui, en solution saturée, précipite la sérine et en solution demi-saturée, les globulines dont il faut réaliser le fractionnement par des concentrations plus faibles : l'euglobuline précipitant d'abord, puis la pseudoglobuline.

Le sulfate de magnésium est d'emploi plus ancien : DENIS le signale en 1859. En solution satu-

rée, nous savons qu'il précipite les globulines. On peut même arriver à fractionner les globulines en utilisant des volumes différents de solution saturée de ce sel. KAYSER, comme nous le verrons plus loin, a donné un procédé de dosage des protéines du sérum où il utilise le sulfate de magnésium à saturation pour séparer les globulines.

A côté de ces deux groupes de méthodes on trouve d'autres procédés physiques de séparation tels que dialyse ou électrodialyse, des méthodes réfractométriques, préconisées au début par les chimistes allemands.

Enfin, ACHARD et GRIGAUT ont tout d'abord employé une méthode exclusivement azométrique, puis ils lui ont substitué une méthode mixte selon laquelle les protéines totales sont dosées par précipitation alcoolique et la sérine, par azotométrie.

Citons également Guy DEMENIER qui, dans un ouvrage récent, préconise une méthode calorimétrique.

Si toutes ces techniques ont leurs défenseurs, il semble que ce soit la méthode à l'acétone de PIETTRE, adaptée à la clinique par ADNOT, qui recueille le plus de suffrages.

Cependant pour ce travail, le choix s'est fait sur la méthode de KAYSER. Exclusivement gravimétrique, elle permet d'opérer rapidement et très simplement. De plus, les premiers travaux rapportés dans cet ouvrage ayant été faits avec cette méthode, il a semblé préférable de continuer à l'employer de

façon à avoir, sinon une grande précision dans les dosages, précision toujours un peu illusoire, du moins un moyen de comparaison plus rigoureux pour chaque examen.

Voici, d'après KAYSER, la technique de sa méthode :

« Comme réactif de précipitation on s'est d'abord
« adressé à l'alcool froid (à 90° ou absolu) addi-
« tionné ou non de formol : les chiffres obtenus ont
« été trop faibles. L'addition d'acide trichloracéti-
« que à l'alcool fournissait un précipité gélatineux
« de protéines filtrant très difficilement. L'alcool
« chauffé au bain-marie s'est montré un excellent
« agent de précipitation, mais l'opération et la fil-
« tration sont assez longues. On a ensuite voulu
« employer l'acétone ; mais ce réactif, qui préci-
« pite bien les protéines et donne un liquide fil-
« trant très facilement, précipite également d'au-
« tres substances telles que les phosphoaminolipi-
« des (lécithine, par exemple), qu'il n'est pas pos-
« sible d'éliminer entièrement par lavages de sor-
« te que les chiffres obtenus sont toujours trop
« élevés.

« C'est ainsi qu'on a été conduit à employer un
« mélange à parties égales d'alcool et d'acétone
« sans addition de formol. On a, en effet, remar-
« qué que l'addition de formol à l'alcool-acétone
« donnait des chiffres trop élevés. Cette remarque
« corrobore les résultats publiés par MM. MASCRÉ
« et HERBAIN à propos de l'action du formol dans

« la défécation du sérum par l'acide trichloracétique.

« Voici quelques résultats obtenus par ces diverses méthodes :

Agent de précipitation	1 ^{re} série d'expé- riences	2 ^e série d'expé- riences
Alcool à 90° au bain-marie..	74.9	78.0
— acétone formolé.....	79.8	82.0
— — sans formol..	75.0	78.2

« Ainsi l'alcool-acétone paraît donner une précipitation totale des protéines : on obtient des chiffres comparables aux chiffres fournis par l'alcool chaud et à ceux que donne la précipitation par ébullition en milieu acide chargé de sels neutres. De plus l'absence de phosphore dans le précipité protéinique a été constatée.

« On opère au voisinage du point isoélectrique au moyen des protéines (sérine, pH = 4,7 ; globuline, pH = 5,5) afin de précipiter celles-ci avec son maximum de pureté ; l'alcool et l'acétone employés étant toujours faiblement acides, il est inutile d'avoir recours à une addition d'acide.

« *Technique* : Dans un vase à précipiter verser :
25 cm³ d'alcool à 95° ;
25 cm³ d'acétone.

« Agiter et verser par petites portions en agi-
« tant continuellement 5 cm³ de sérum sanguin,
« attendre quelques minutes et filtrer sur 2 filtres
« Berzélius tarés. Recueillir les parcelles de préci-
« pité qui adhèrent au fond du vase au moyen de
« quelques cm³ d'alcool à 95° et laver 2 fois avec
« un peu d'alcool. Ce poids multiplié par 200
« exprimera le poids des protéines totales contenues
« dans un litre de sérum.

« On pourrait, au besoin, opérer sur une quanti-
« té de sérum plus faible que 5 cm³. Avec une prise
« d'essai de 3 cm³ le poids de précipité serait encore
« de l'ordre de 0 gr. 20 à 0 gr. 25.

« *Séparation de la Sérine et de la Globuline.*

« Pour effectuer cette opération, on s'adresse à
« la méthode classique qui consiste à employer le
« sulfate de magnésie à saturation, mais on la rend
« moins pénible en filtrant le précipité de globuline
« sur papier Chardin et en arrêtant cette filtration
« lorsqu'on a recueilli 1/4 ou 1/3 du volume pri-
« mitif.

« Dans ce filtrat la sérine est coagulée au voi-
« sinage de son point isoélectrique par ébullition en
« présence d'un peu de formol. La sérine précipite
« alors en n'entraînant qu'une faible quantité de
« SO⁴ Mg qui est éliminée par lavages avec des
« solutions acides au pH 4,7

« L'addition de formol au cours de la première

« opération (précipitation de la globuline par SO_4
 « Mg) est nuisible, car elle augmente beaucoup la
 « masse de précipité de globuline ; dans un sérum
 « traité de cette façon il n'a été retrouvé, dans le
 « filtrat, que 9 p. 1.000 de sérine alors qu'en l'ab-
 « sence de formol il en avait été trouvé 38 gr.

« On avait pensé pouvoir précipiter la sérine con-
 « tenue dans le filtrat magnésien au moyen d'une
 « forte quantité d'alcool ou d'acétone ou de leur
 « mélange. Mais $\text{SO}_4 \text{ Mg}$, étant très peu soluble
 « dans ces corps, précipite en même temps que la
 « sérine en formant une bouillie ; des lavages suc-
 « cessifs à l'eau bouillante ne peuvent enlever tout
 « le $\text{SO}_4 \text{ Mg}$ dont une partie notable demeure
 « absorbée par la sérine.

« *Technique.* — Dans une éprouvette graduée
 « de 125 cm^3 verser successivement :

« Sérum	10 cm^3
« Eau distillée	65 cm^3
« $\text{SO}_4 \text{ Mg}$ cristallisé pulvérisé	80 g.
« Agiter ; laisser en contact 1 heure.	

« Agiter à nouveau et lire le volume, soit $V \text{ cm}^3$
 « (125 cm^3 environ). Verser d'un seul coup tout le
 « contenu de l'éprouvette sur un filtre en papier
 « Chardin à plis, de dimensions convenables et
 « recueillir une portion aliquote soit $v \text{ cm}^3$ de fil-
 « trat. Additionner ce volume v de 1 cm^3 de for-
 « mol neutralisé et de 15 gouttes d'acide acétique
 « 1/10 qui amènent le pH aux environs de 4,7.

« Porter à ébullition et filtrer sur 2 filtres Berzé-
« lius tarés ; la filtration est rapide.

« Laver ensuite avec une solution bouillante
« d'acide acétique très dilué ($\text{CH}^3 \text{CO}^2/1/10$,
« 5 cm^3 pour 1 litre d'eau). Ces lavages doivent
« être faits en employant une très faible quantité
« de liquide (3 à 5 cm^3) pour chaque lavage, et
« cela jusqu'à ce que le liquide qui s'écoule ne
« donne plus de précipité notable avec une solu-
« tion de $\text{Cl}^2 \text{Ba}$ à 10 p. 100.

« Laver une ou deux fois avec quelques centi-
« mètres cubes d'alcool et d'éther, porter à l'étuve
« et peser, soit p. gr.

« Le poids de sérine par litre sera .

$$P = p \frac{V}{v} 100$$

« Exemple :

$$\begin{aligned} V \text{ cm}^3 &= 120 \text{ cm}^3 \\ v \text{ cm}^3 &= 40 \text{ cm}^3 \\ p &= 0 \text{ gr. } 091 \end{aligned}$$

« D'ou :

$$P = 0,091 \frac{120}{40} 100 = 27 \text{ gr. } 3$$

« On pourrait, quoiqu'avec une précision moins
« dre, opérer sur 5 cm^3 de sérum qu'on addition-
« nerait de 60 gr. de $\text{SO}_4 \text{Mg}$ et d'eau jusqu'à un
« volume V voisin de 100 cm^3 et on prélèverait

« un volume $v = 50 \text{ cm}^3$ de filtrat. Dans l'exemple
« précédent la pesée serait encore de :

$$p = \frac{27.3 \times 50}{100 \times 100} \times \frac{1}{2} = 0 \text{ gr. } 068$$

« Le poids de globuline se calcule par différence :
« Globuline = Protéines totales — Sérine.

Quelle est la teneur normale du sérum en protéines ?

Quel est le taux normal des sérum globulines dans le sérum sanguin ?

Voici, d'après Guy DEMENIER, cinq recherches sur cinq sujets normaux :

	Protéines totales en grammes par litre	Sérine	Globuline	S/G
1	79.18	47.87	31.21	1.53
2	80.37	54.12	26.25	2.04
3	79.87	56.32	26.25	2.07
4	80.52	53.80	28.02	1.99
5	76.41	48.13	28.28	1.70
6	69.32	42.73	26.89	1.57

ACHARD et BADINAUD donnent des chiffres variables :

	Achard	Badinaud
Protéines totales.....	75 à 85	73.3 à 81.9
Sérines	45 à 55	41.5 à 51.6
Globulines	25 à 35	27.3 à 33.5

Rapport S/G 1,2 à 1,8 (Achard), 1,6 (Epstein), 1,7 (Salvesen) 1,5 (Hammarsten).

Quoi qu'il en soit, on peut constater que la marge des valeurs normales des diverses protéines du sérum est assez étendue. Nombre de facteurs physiologiques peuvent amener des variations dans leur taux, soit en changeant leur volume, soit en modifiant le volume du plasma par dilution ou concentration. Telle est l'opinion de divers auteurs pour qui le froid, le travail musculaire, une nourriture trop riche en protéines, augmenteraient le taux de ces corps dans le sérum. Au contraire, il serait abaissé par la chaleur, l'absorption rapide et importante d'eau. Citons qu'au cours de la grossesse il y aurait d'abord diminution (6 premiers mois), puis augmentation (3 derniers mois), du taux des protéines.

La conclusion logique de tout cela c'est qu'en pathologie, seules les variations importantes du taux des protéines sériques seront susceptibles de fournir des indications utiles. (Guy DEMENIER).

Toutefois, nous en rapportant à CODOUNIS, nous prendrons comme concentrations moyennes chez les sujets normaux, les chiffres suivants :

	Moyenne par litre
Protides totaux. . . . de 75 à 85 gr.	80 gr.
Sérine. » 45 à 55 »	50 »
Globuline » 25 à 35 »	30 »
Rapport Sérine/Globuline = de 1,2 à 1,8	1,6

Le rôle des fractions protidiques
dans les états d'immunité

LE ROLE DES FRACTIONS PROTIDIQUES DANS LES ETATS D'IMMUNITE

On peut définir l'immunité comme le pouvoir que possède un organisme vivant de se défendre contre certaines agressions et de résister, dans un milieu hostile à son développement, à certaines atteintes à sa vitalité.

Si nous envisageons l'immunité acquise, par exemple, nous voyons que l'organisme se défend contre l'agression, c'est-à-dire, l'introduction *d'antigènes* en son milieu, par la formation de noyaux de résistance, c'est-à-dire *d'anticorps* capables de se combiner spécifiquement avec ces antigènes.

Ces réactions d'immunité sont des réactions chimiques.

Les réactifs qui interviennent sont doués de propriétés chimiques résultant de l'activité chimique des tissus de l'organisme.

Connaissant mal encore la constitution des agresseurs ainsi que celle des agents de défense, nous sommes limités à l'observation des réactions et des effets qui en résultent.

C'est ainsi que tout processus d'immunité comporte une phase initiale nécessaire : *la fixation de*

l'anticorps sur l'antigène. Il en résulte des réactions qui, *in vitro*, se manifestent, de façons différentes : agglutination, précipitation, lyse, réaction toxine-antitoxine, anaphylaxie, mais dont le principe est le même. Seules sont différentes les modalités par lesquelles se manifeste la réaction finale.

Il ne nous semble pas inutile, avant d'aborder l'étude de l'immunité, de donner quelques définitions des termes dont nous nous servirons :

Antigènes

Nous avons vu qu'introduits dans un organisme, ils provoquent la production de substances appelées anticorps et capables de se combiner spécifiquement avec eux.

Toutes les substances étrangères ne sont pas des antigènes ; ainsi l'alcool, les alcaloïdes, les poisons minéraux, les sucres, n'ont pas le pouvoir de produire des substances antagonistes.

Les protéines, à molécules volumineuses comme les antigènes, sont seules, semble-t-il, à détenir ce pouvoir antigénique.

Anticorps

Existents dans le sang des organismes immunisés et réagissent spécifiquement sur l'antigène cause de l'immunisation. Cependant, ils peuvent exister dans le sang avant toute immunisation. Ce sont des anticorps normaux, opposés aux anticorps d'immu-

nité. La constitution de ces substances n'est pas encore connue et leur existence n'est révélée que par les réactions nombreuses et variées qu'elles produisent. De même, l'accord n'est pas encore fait sur le point de savoir s'il n'existe qu'un seul anticorps ou autant de variétés d'anticorps qu'il y a de réactions pour le déterminer.

Ces réactions sont les suivantes :

RÉACTION DE PRÉCIPITATION

Lorsqu'un antigène soluble est mis en contact avec un sérum d'organisme immunisé, on obtient la formation d'un précipité. C'est pourquoi l'antigène a reçu le nom de *précipitogène* et l'anticorps, celui de *précipitine*.

RÉACTION D'AGGLUTINATION

Cette réaction semble étroitement apparentée à la précédente. L'antigène, dans cette réaction, n'est pas dissous mais se présente sous forme de particules visibles qui, en présence de l'immunsérum, flocculent et donnent généralement lieu à un précipité. L'antigène sera donc appelé *agglutinogène* et l'anticorps *agglutinine*. On peut et il est permis d'identifier agglutinine et précipitine.

RÉACTION TOXINE — ANTITOXINE

Un antigène toxine peut donner naissance à un

anticorps capable de le neutraliser. Ici l'antigène sera la toxine et l'*antitoxine* désignera l'anticorps. Il est bien entendu que seuls sont appelés toxines, les toxiques capables d'engendrer des antitoxines. Certaines toxines, par des procédés physiques ou chimiques, ont perdu leur toxicité mais conservent leur capacité antigénique. Elles ont reçu le nom de *toxoides*.

ANAPHYLAXIE

Lorsqu'on injecte un antigène à un animal celui-ci peut, après incubation variable, présenter un état particulier dit d'*hypersensibilité*, vis-à-vis de l'antigène introduit dans son organisme. On dit que que l'animal a été *sensibilisé* par la première injection et, une seconde injection dite *déchaînante* d'une quantité minime du même antigène qui s'était montré entièrement dépourvu de toxicité lors de l'injection *sensibilisante*, peut provoquer une intoxication grave, parfois mortelle.

RICHTER donna le nom d'*anaphylaxie* à cette réaction et l'on a accoutumé de grouper l'anaphylaxie ainsi que toutes les autres formes de réactions anormales aux antigènes et même aux substances non antigéniques, sous le nom d'*allergie*.

L'anticorps qui provoque la réaction d'anaphylaxie est habituellement appelé *anaphylactine* ou *sensibilisine* ; l'antigène est connu sous le nom d'*anaphylactogène* ou *sensibilisinogène*.

LYSE

Lorsqu'un immunsérum dissout l'antigène qui se présente sous forme de particules, de cellules, c'est le phénomène de la lyse qui se produit. Suivant que l'antigène se présente sous forme de bactéries, de cellule, d'hématie, les termes de *bactériolyse*, de *cytolyse*, d'*hématolyse* désigneront le processus. L'anticorps, alors dénommé *lysine*, sera une *bactériolysine*, une *cytolysine* ou une *hématolysine*.

Pour compléter cette action lytique qui n'est qu'ébauchée, une autre substance est nécessaire. Cette substance existe aussi bien dans le sérum des animaux normaux que dans l'immunsérum. Comme cet agent complète l'action de la lysine, il a été appelé *complément*. Ce complément a donc une influence protectrice importante à l'égard de l'infection et c'est pourquoi certains auteurs lui préfèrent le terme d'*alexine* qui signifie substance de protection.

Nous avons donc vu que dans cette réaction d'immunité, l'anticorps ou lysine agit comme un agent d'union, un intermédiaire entre le complément et l'antigène. Aussi le désigne-t-on souvent sous le nom de *corps intermédiaire* et, comme son affinité se manifeste à la fois pour l'antigène et le complément, ERLICH a voulu le dénommer : *ambocepteur*.

Nous arrêterons là ces définitions, sachant bien que d'autres termes ont été utilisés pour désigner ces phénomènes d'immunité. S'il nous arrive de les

employer au cours de ce travail, nous en donnerons alors leur signification.

Toutes ces réactions d'immunité sont des modalités de la réaction générale « antigène — anticorps ». Il convient donc d'examiner les caractères essentiels de ces principes.

Fonction antigène

Les propriétés immunologiques par lesquelles se manifeste un antigène sont les suivantes : *In vivo*, provocation spécifique entraînant un état d'immunité et se manifestant par la formation d'un anticorps correspondant.

In vitro, combinaison avec le même anticorps, entraînant des manifestations variées : agglutination, précipitation,, lyse, etc...

Au point de vue physico-chimique, la plupart des auteurs sont d'accord aujourd'hui pour admettre :

1° qu'un antigène doit être, dans sa structure moléculaire, hétérogène par rapport à l'organisme auquel il est injecté.

2° qu'il doit être de nature colloïdale et de grosseur moléculaire élevée.

3° qu'il doit être soluble par dépolymérisation, donc, labile *in vivo*.

Si nous étudions les principaux types de corps qui constituent la charpente moléculaire organique du milieu humoral ou cellulaire, nous voyons qu'ils

sont au nombre de trois, à savoir : les protides, les lipides, les glucides.

Parmi ces trois types de corps nous allons chercher lesquels sont capables, de par leur constitution chimique, de jouer le rôle d'antigène.

Les protides se présentent comme des corps de combinaisons complexes. Ils ont un poids moléculaires toujours très élevé. Constitués par des acides aminés, ils ne sont connus qu'à l'état colloïdal. On peut donc admettre, avec Gédéon WELLS, qu'ils constituent les *antigènes types*.

Les lipides ont donné lieu à des travaux nombreux et contradictoires de la part des sérologistes.

Pour les uns, tels que LANDSTEINER et SIMMS, ils constituent de véritables antigènes susceptibles de réagir avec les anticorps correspondants : *in vivo*, grâce au procédé de l'immunisation combinée découvert par LANDSTEINER, *in vitro*, de la façon habituelle. Pour d'autres, parmi lesquels nous trouvons Gédéon WELLS, J. LOCH, leur pouvoir antigénique est nul. La fonction antigène est l'apanage des seules substances albuminoïdes et l'activité apparente des lipoïdes tient à un support de nature protéique.

Enfin, les savants américains de l'Institut Rockefeller ont voulu reconnaître la capacité antigénique des sucres, en partant des polysaccharides capsulaires du pneumocoque. Cette donnée est toute récente et a été exposée très clairement par Lecomte de Noüy dans un article intitulé « la bactériologie

nouvelle » paru dans les archives de l'Institut prophylactique.

Les substances antigéniques ont été divisées en deux grands groupes :

Le premier comprend toutes les substances bactériennes qui provoquent, dans le sang de l'animal préparé, l'apparition de qualités spécifiquement antitoxiques.

Le second comprend toutes les albumines non toxiques. Leur introduction dans l'organisme provoque des anticorps tous identiques entre eux, tant par leur structure que par leur rôle. Ce sont les agglutinines, les précipitines, les cytolysines que nous avons définies plus haut.

Fonction anticorps

Les anticorps nous demeurent mystérieux dans leur essence. Ils constituent, dans le milieu humoral, « le trait essentiel de l'immunité acquise » (Bordet).

Suivant le procédé employé pour leur préparation, les anticorps ont été diversement étudiés : précipitines, agglutinines, antitoxines, etc... Cependant, la coexistence d'une telle variété de principes apparait de plus en plus hypothétique. Aussi NICOLLE, ZINSSER et DÉAN, d'accord en cela avec BORDET et l'école française, considèrent les diverses réactions d'immunité comme les manifestations différentes d'un anticorps unique.

Quoi qu'il en soit et au point de vue physico-

chimique, il semble actuellement admis par l'unanimité des auteurs, que « l'anticorps, quel que soit « son finalisme fonctionnel, *accompagne toujours* « *matériellement les globulines du sérum* ». (MARTINI, PRETET et BERNET).

Mais les anticorps sont-ils des substances chimiquement définies, de nature non albumineuse et simplement liées à la globuline, ou bien sont-ils eux-mêmes une globuline ? La question est loin d'être tranchée. Toutefois il faut considérer que si, par une absorption spécifique, on élimine d'un sérum les anticorps qu'il renferme, on constate que celui-ci n'a perdu qu'une très faible quantité d'albumine. C'est donc que la globuline des anticorps ne représente qu'une très petite portion de la globuline totale. Jusqu'à preuve du contraire les recherches actuelles militent en faveur de la nature albuminoïde des anticorps.

On peut donc admettre l'existence d'une globuline anticorps. Au point de vue chimique, celle-ci ne se distingue en rien d'une globuline quelconque non anticorps. Son caractère spécial n'apparaît que dans les réactions avec l'antigène, où intervient le facteur de spécificité. Aussi considère-t-on aujourd'hui cette spécificité comme un phénomène purement chimique et l'affinité entre l'antigène et l'anticorps, comme une affinité physico-chimique. Ce qui permet de supposer que seule une différence d'ordre architectural, une différence dans leur structure moléculaire, sépare la globuline normale de la globuline anticorps.

Si l'on fractionne les globulines du sérum on s'aperçoit qu'à chaque fraction de globuline sont fixées certaines variétés d'anticorps. Tous les anticorps manifestant in vitro des propriétés de précipitation, d'agglutination, de lyse sont fixés sur les euglobulines, globulines insolubles ou hydrophobes, qui ont besoin, pour rester dissoutes dans l'eau, de la présence d'un électrolyte ; tandis que les antitoxines sont liées avant tout aux globulines solubles dans l'eau, aux pseudoglobulines ou globulines hydrophiles.

Citons également l'hypothèse intéressante d'Ostromuilenskii, rapportée par Gédéon WELLS, pour qui l'antitoxine ne serait que la globuline normale du sérum modifiée physiquement par l'absorption de la toxine. « En faveur de cette hypothèse, cet auteur fait valoir que les globulines normales du sérum peuvent se combiner avec les toxines. Cette combinaison peut-être ensuite dissociée par action des acides avec mise en liberté d'une antitoxine libre et spécifique. S'il en est ainsi, il est possible de préparer les antitoxines in vitro, sans recourir à l'immunisation d'animaux ». Et Gédéon WELLS ajoute : « L'importance de ce phénomène mérite de retenir sérieusement l'attention ».

Réaction antigène — anticorps

Si nous considérons l'anticorps dans cette réaction, c'est-à-dire, la globuline anticorps ou, pour être plus réservé, l'anticorps et son support globuline,

nous voyons que nous pouvons distinguer dans cette « phase primordiale de l'immunité » deux manifestations différentes : d'une part, l'action de la protéine étrangère : antigène, sur la pseudoglobuline ou le support pseudoglobulinique de l'anticorps, c'est-à-dire, la réaction toxine-antitoxine ; d'autre part, l'action de la protéine étrangère sur l'euglobuline ou le support euglobuline de l'anticorps, c'est-à-dire, les réactions d'agglutination, de précipitation, de sensibilisation.

Comment se fait cette union ?

La réaction toxine-antitoxine répond à la neutralisation d'un poison chimique spécifique par un anticorps spécifique sans destruction des éléments combinés, car les mélanges neutres de toxine et d'antitoxine peuvent être dissociés en leurs composants.

ERLICH admettait que l'anticorps et l'antigène s'unissent à la façon d'un acide énergique monovalent qu'on additionne d'alcali, donnant ainsi naissance à un composé unique qu'on retrouve soit seul, si la neutralisation s'est faite exactement, soit à côté de l'excès de l'un des deux réactifs, si l'on n'a pas mélangé ceux-ci en proportions équivalentes. Mais cette conception trop simple n'est pas d'accord avec les faits. En effet, si l'on fait agir sur une certaine quantité de toxine — capable de tuer 100 cobayes — une dose nettement inférieure d'antitoxine, capable de ne neutraliser seulement que la dose de toxine nécessaire pour tuer 25 cobayes, le mélange devrait contenir encore de quoi tuer 75 cobayes. Or il n'en

est rien et ce mélange se comporte en réalité, comme s'il ne renfermait plus qu'une quantité de poison beaucoup moindre. En d'autres termes, si sur 100 équivalents de toxine on introduit par doses fractionnées les 100 équivalents d'antitoxine, tout se passe comme si les premières doses d'antitoxine ajoutées neutralisaient relativement beaucoup plus de poison que les dernières.

Aussi, pour faire concorder ces faits avec sa théorie, ERLICH dût imaginer une toxine composée de plusieurs fractions douées de toxicité différente et ne présentant pas la même affinité pour l'antitoxine. Cette théorie si complexe devait fatalement disparaître.

ARRHENIUS et MADSEN envisagent la neutralisation de la toxine par l'antitoxine au point de vue physico-chimique. Ils proposent d'assimiler cette neutralisation à une réaction entre une base et un acide faibles, réaction réversible et obéissant à la loi d'action des masses de GULDBERG et WAAGE. Ils choisissent, pour illustrer leur conception, la neutralisation de l'ammoniaque par l'acide borique. En effet, l'ammoniaque étant hémolytique et l'acide borique inoffensif pour les hématies, le degré d'hémolyse indique la quantité d'ammoniaque libre dans le mélange et, en raison de la réversibilité de la réaction, la quantité d'ammoniaque libre persiste même lorsque l'acide borique est ajouté à saturation. Dans ce mélange, la courbe du pouvoir hémolytique de l'ammoniaque neutralisée par l'acide borique était superposable à celle de la neutralisa-

tion des toxines hémolytiques par les antitoxines spécifiques.

BORDET envisage la neutralisation de la toxine par l'antitoxine comme la neutralisation de deux colloïdes de charge contraire et propose une « théorie d'absorption ». Il n'admet pas l'explication chimique simpliste de la combinaison de la toxine et de l'antitoxine selon des proportions définies. Basées sur des substances antagonistes en proportions variables par absorption, BORDET compare ces réactions aux phénomènes de teinture d'un support colloïdal par un colorant colloïdal. Cette théorie a l'avantage d'expliquer la neutralisation de la toxine par l'antitoxine aussi bien que d'autres réactions immunologiques, telles que la sensibilisation des hématies dans le phénomène hémolytique. De plus cette théorie n'est pas en désaccord, comme celle D'ARRHENIUS et MADSEN, avec certains phénomènes immunologiques bien connus. C'est ainsi qu'elle explique ce phénomène colloïdal typique connu sous le nom de phénomène de zone et caractérisé par une inhibition ou une suspension de réaction par un excès de réactif. Egalemeut, elle convient au phénomène de BORDET — DANYZS relatif aux effets différents obtenus par une même dose de toxine, selon qu'on l'ajoute en une seule fois à une même quantité d'antitoxine qui la neutralise parfaitement, ou plusieurs additions successives à intervalles assez éloignés, ce qui donne alors un mélange nettement toxique. Tout se passe comme si « les « premières portions de toxine accaparaient plus

« d'antitoxine qu'il ne leur en faut pour être exactement neutralisées et ne restituaient pas cet excès à la toxine ultérieurement ajoutée ; celle-ci, par conséquent, ne trouve plus assez d'antitoxine pour être neutralisée, d'où la toxicité finale du mélange ». (BORDET).

Mais cette théorie d'absorption colloïdale n'explique pas la spécificité des réactions immunologiques. C'est pourquoi on ne veut voir aujourd'hui dans l'absorption que le premier stade de l'union de l'anticorps et de l'antigène. Ce stade précède le processus chimique secondaire s'accomplissant dans l'intimité du complexe colloïdal et déterminant, peut-être, la spécificité de la réaction ainsi que la neutralisation de la toxine. (MARTINI, PRETET et BERNET).

Dans la réaction antigène — euglobuline anticorps, l'effet « anticorps » se manifeste par la production d'un phénomène de coagulation, visible ou non : agglutination, précipitation, sensibilisation.

C'est BORDET qui, sur le terrain expérimental, montre que l'agglutination, par exemple, n'est qu'un cas particulier de floculation d'une suspension colloïdale. Parmi les conditions indispensables à la production de ces phénomènes, l'intervention des électrolytes occupe le premier plan. « Ce qui agglutine ce n'est pas l'anticorps, c'est le sel » dit BORDET.

« Ce qui est agglutinable par l'électrolyte, c'est le complexe antigène anticorps, c'est-à-dire, le

« produit d'une action mutuelle. L'agglutination
« ne se produit pas lorsque la suspension bactérien-
« ne et le sérum agglutinant sont débarrassés de
« sel par dialyse avant d'être mélangés. L'addition
« d'une quantité suffisante de Chlorure de Sodium
« provoque immédiatement l'agglutination ».

Dans toutes ces réactions d'immunité, quel est le rôle que joue la fraction protidique du sérum ?

Nous avons vu le rôle prépondérant que l'on veut faire jouer aux globulines, soit que l'on veuille les identifier aux anticorps, soit que l'on en fasse le support des éléments actifs dans les réactions antigène anticorps.

On tend de plus en plus à admettre leur participation dans les phénomènes de statique physico-chimique des humeurs de l'organisme sous l'influence des réactions biologiques commandées par l'immunité.

En ce qui concerne le phénomène de l'agglutination, ASAKAWA, étudiant les modifications physico-chimiques du sérum, identifie l'agglutinine à la globuline des animaux préparés. Par la suite, plusieurs auteurs étudièrent la part qui revenait aux globulines sériques dans les réactions agglutinantes. C'est ainsi que DIACONO montre que les épreuves d'agglutination obtenues par les globulines précipitées des sérums typhiques ont été concluantes et il ressort de ses travaux que dans le séro-diagnostic de WIDAL, les globulines jouent un rôle primordial.

Elles jouent un rôle d'égale importance dans

l'agglutination des hématies ainsi que dans les séro diagnostics au *Mélitocoque* et au *Protéus* X19. C'est ainsi que AUBRY, THIODET et RIBÈRE ont pu remarquer à plusieurs reprises que l'agglutination, au cours du typhus exanthématique, est plus précoce lorsqu'on pratique la réaction agglutinante avec des globulines isolées qu'avec le sérum complet.

Dans ces diverses réactions, la fraction qui semble présenter une activité particulière est la globuline insoluble, l'euglobuline et même, en poussant plus loin la fragmentation, l'euglobuline qui renferme le plus de tryptophane, condition essentielle, selon FISCHER et RUBINSTEIN, pour la formation d'un bon anticorps quel que soit l'antigène considéré.

Il en est de même dans la grande autoagglutination des hématies où l'on voit l'euglobuline d'un sérum sensibilisé agglutiner les globules rouges normaux. Ici encore on ne peut identifier euglobuline et anticorps ; l'euglobuline ne serait que le support de l'agglutinine. En effet, il semble que l'on puisse, par lavages successifs des globulines sensibilisées, isoler une agglutinine qui passe dans les eaux de lavage, les globulines devenant inactives par la suite. Ainsi, l'agglutinine se présenterait comme une substance de nature non albumineuse et simplement fixée à la globuline.

Les globulines interviennent de la même façon dans les réactions de précipitation dont nous avons

signalé l'étroite parenté qui les unit aux réactions d'agglutination.

DIACONO a étendu ses recherches à l'étude des anticorps lytiques et, plus spécialement, aux hémolysines. Cet auteur a étudié l'action des globulines du sérum de cobaye antimouton dans les réactions lytiques.

Pour cela, il a isolé les CO^2 globulines du sérum de cobaye préparé, les a mises en suspension et diluées dans des proportions variables et les a placées, enfin, en présence du complexe hémolytique. La participation des globulines au phénomène lytique a pu ainsi, être mise en évidence de façon absolue.

Reportées à la réaction de déviation du complément de BORDET-GENGOU, les expériences ont donné des résultats analogues.

Dans le séro-diagnostic de la syphilis ou réaction de WASSERMANN, les substances du sérum se comportent de façon identique.

MEINICKE et KRYWOBLOCKI ont étudié le comportement des globulines du sérum dans la réaction de fixation du complément. Les globulines, isolées du sérum au moyen de l'acide carbonique, sont mises en suspension dans du sérum isotonique. Cette suspension est utilisée, à des taux divers, avec l'antigène de BORDET-RUELENS. La fraction globuline des sérums syphilitiques possède le pouvoir de fixer le complément en présence de cet antigène. Quand la réaction est faible avec le sérum total,

les globulines isolées fixent le complément plus complètement. Lorsqu'elle est négative avec le sérum total, la réaction peut être positive avec les seules globulines.

Les travaux récents de Ch. AUGUSTE sur la réaction B. W dans le sérum débarrassé de la fraction précipitable par l'HCl viennent encore à l'appui de ces données. Cet auteur déclare, en effet, que les éléments doués d'un pouvoir fixateur spécifique sont liés à la fraction des globulines qui n'est pas précipitable, ceux doués d'un pouvoir inhibant, étant liés à la fraction précipitable.

Enfin, M. DOLADHLE a réussi à extraire du sérum sanguin, une substance qu'il dénomme « protéine visqueuse ». Il fait jouer à cette protéine, un rôle important dans les réactions de floculation ou de fixation du complément dans les sérums syphilitiques.

De nombreuses discussions se sont élevées aux fins de savoir à quelle fraction protidique du sérum cette substance devait être rattachée. Or, dans une communication toute récente, DOLADHLE tranche la question en faisant de cette protéine, un des constituants de la globuline.

D'ailleurs, le taux des globulines est manifestement augmenté dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien des syphilitiques ; cette augmentation porterait spécialement sur les euglobulines.

Ces acquisitions expérimentales sont en quelque sorte confirmées par la clinique : au cours du traitement anti-syphilitique on observe une chute de la teneur du sérum en globulines évoluant parallèlement à la disparition de la réaction de WASSERMANN.

Dans toutes les réactions de précipitation, d'agglutination, de lyse, etc., aspects différents d'un même phénomène physico-chimique, la globuline joue incontestablement un rôle primordial.

Mais est-ce bien la globuline seule qui est en cause ou une globuline associée à un lipoïde comme le prétendrait FORSSMANN ? Peut-être y a-t-il non seulement modification quantitative mais aussi qualitative des globulines. C'est ainsi que celles-ci perdent leur stabilité et flocculent beaucoup plus facilement au moindre changement physique ou chimique du milieu liquide où elles sont en solution. Cette diminution de leur stabilité n'est-elle pas due à une combinaison avec les lipoïdes ? Voilà certes une hypothèse qu'on ne saurait rejeter à priori.

DIACONO a étudié l'action de l'hypercholestérolémie sur le phénomène hémolytique. Cet auteur a constaté *in vivo* et surtout *in vitro*, le rôle inhibiteur du cholestérol.

Il n'est pas interdit de penser que la combinaison lipo-protéique agit à la façon d'un véritable antigène déterminant un complexe de même nature qui se comporte comme un anticorps.

Quoiqu'il en soit et pour conclure, nous sommes en droit d'affirmer que c'est la globuline qui sert de support aux éléments actifs de l'antigène et de l'anticorps, dans les réactions d'immunité.

Le rôle des fractions protidiques
dans l'anaphylaxie

LE ROLE DES FRACTIONS PROTIDIQUES DANS L'ANAPHYLAXIE

Dans le chapitre précédent, lorsque nous définissions les termes employés en immunologie, nous avons classé sous le nom d'allergie toutes les formes de réaction anormales aux antigènes.

Est donc en état d'allergie un sujet qui réagit à la suite de l'introduction nouvelle d'une substance, de façon différente que lors de la première pénétration de cette substance.

L'anaphylaxie est une des modalités de l'allergie.

Un phénomène anaphylactique est une crise vasculo-humorale et clinique se produisant chez un sujet au moment de l'introduction d'un antigène avec lequel son organisme avait déjà été en contact une première fois sans présenter alors de réaction. Ainsi l'introduction première ou injection sensibilisante d'une substance met l'organisme récepteur en état d'hypersensibilité vis-à-vis de cette substance. Cet organisme ainsi sensibilisé va réagir de façon particulière lors de l'introduction seconde, ou injection déchaînante, de cette même substance.

De prime abord, il semble que l'anaphylaxie ainsi définie, ne rentre pas dans le cadre de l'immu-

nité. En effet, nos connaissances nous avaient préparé à un phénomène juste inverse, l'organisme supportant mieux, d'habitude, les produits injectés, la deuxième fois que la première. Mais si nous nous reportons aux définitions des réactions de l'immunité nous voyons que l'anaphylaxie est une des modalités de la réaction antigène anticorps.

L'antigène, que l'on a appelé sensibilinogène ou anaphylactogène, va provoquer la formation d'un anticorps, dénommé sensibilisine ou anaphylactine, capable de se fixer spécifiquement sur cet antigène lorsqu'il se trouvera de nouveau en contact avec lui. Cette fixation anticorps antigène est loin d'être silencieuse et n'est pas sans dommage pour l'organisme dans lequel elle se produit. C'est ainsi que le cobaye, animal de choix, peut tolérer une injection unique de plusieurs centimètres cubes de sérum de cheval. Par contre, il sera presque immédiatement tué par une quantité minime de ce même sérum, s'il a déjà été injecté avec une dose aussi faible ou même inférieure quelque temps auparavant.

Sans vouloir nous étendre sur les caractères généraux de ce processus, suffisamment décrits dans les ouvrages classiques, nous allons en exposer brièvement les données.

Depuis la démonstration et la description rigoureuse de Ch. RICHET et P. PORTIER en 1902 de ce phénomène, une série interrompue de travaux expérimentaux sont venus en confirmer la réalité. Les expérimentateurs se sont efforcés alors de découvrir le mécanisme producteur de cette réaction.

De nombreuses expériences ont été faites, donnant naissance à autant de théories contradictoires. Nombre d'entre elles n'ont pu résister à la confrontation des faits. Aussi, bien que la question ne soit pas définitivement tranchée, les théories restant en présence ne s'opposant pas de façon formelle, il semble que l'accord doit pouvoir se faire sur ce sujet.

Nous rapportant à l'anaphylaxie expérimentale chez le cobaye par exemple, nous voyons que cet animal va présenter des phénomènes qui sont autant de problèmes à étudier, savoir :

—la sensibilisation,

— la crise ou choc anaphylactique, aboutissant le plus souvent à la mort,

— enfin, troisième problème, que devient l'animal qui a résisté au choc anaphylactique : la désensibilisation.

La sensibilisation résulte de l'injection première d'une substance sensibilisante. Si dans les expériences fondamentales de RICHET, la substance étudiée, l'extrait d'Actinies, a été introduite par l'injection sous cutanée, on est d'accord pour reconnaître que n'importe quelle voie peut être utilisée, même l'ingestion et la respiration. Il semble cependant que la voie intraveineuse offre la plus grande activité.

La rapidité de l'injection influe également sur le processus. Plus l'injection est rapide, plus il y a de chance de provoquer un choc.

En ce qui concerne les doses sensibilisantes, les travaux de RICHET, DOERR et RUSS et autres nous fixent sur ce point. Il suffit d'une dose minime de sérum sanguin pour sensibiliser le cobaye. BESREDKA emploie un quatre centième de centimètre cube. On peut aussi sensibiliser le cobaye au moyen de fortes doses, telles que un, cinq et même dix centimètres cubes. Le résultat est le même quelle que soit la dose ; seul diffère, comme nous le verrons, le temps d'incubation.

Existe-t-il un rapport entre les doses préparantes et les doses déchainantes ? RICHET, dans ses expériences, emploie une dose déchainante trente fois plus faible que la dose préparante. Pour KOPACZEWSKI la dose déchainante, tout au moins pour des substances atoxiques, doit être égale ou même légèrement supérieure à la dose préparante.

L'état anaphylactique n'est pas réalisé d'emblée. ARTHUS, qui a étudié en détail la date d'apparition de la sensibilisation, montre qu'une période d'incubation est nécessaire. Ce temps d'incubation est d'autant plus court que la dose préparante d'une substance est plus petite. BESREDKA, KOPACZEWSKI, ont insisté sur ce fait qui est fréquemment laissé dans l'ombre par nombre d'auteurs. « L'introduction massive d'une substance déterminée sensibilise l'organisme après un temps très long, tandis que l'introduction d'une dose faible, de l'ordre de fraction de milligramme, aboutit à une « sensibilisation rapide de l'organisme ».

Lorsque sur un animal sensibilisé, on provoque

un choc qui, tout en étant grave, ne détermine pas la mort, l'organisme se trouve de nouveau à l'état normal et se comporte comme celui d'un animal neuf. Il devra être sensibilisé de nouveau pour qu'une injection déchaînante reproduise un choc anaphylactique. Enfin, signalons, le fait établi par RICHET : « l'organisme une fois sensibilisé demeure « dans cet état toute sa vie ».

Quelle est la nature des substances anaphylactisantes ? L'expérience capitale de RICHET a été faite avec des substances par elles-mêmes toxiques, poison d'actinies. Mais, peu de temps après, ARTHUS a démontré que même avec le sérum normal, inoffensif quelle que soit la quantité injectée, l'état de sensibilisation peut s'établir. On admit alors que toute protéine utilisée comme antigène dans les autres réactions immunologiques pouvait produire les réactions typiques de l'anaphylaxie. Tel est l'avis de Gédéon WELLS qui ne veut reconnaître que les protéines seules comme antigènes anaphylactiques.

Cependant, on a attribué à l'anaphylaxie des réactions locales et générales produites par des médicaments tels que les arsénobenzènes, des agents chimiques et physiques variés. KOPACZEWSKI cite comme substance sensibilisante les rayons X, en rapportant des faits signalés par BONANNO et CAPPELLI. Paul BERT, RICHET (fils) signalent l'action de l'air comprimé chez les animaux d'expérience et chez l'homme (aviateurs). Enfin la littérature abonde de communications sur l'anaphylaxie médicamenteuse.

PAGNIEZ, ACHARD et FLANDIN, VIDAL et PASTEUR VALLERY RADOT et d'autres, ont publié des cas d'accidents causés par l'antipyrine. A côté de l'antipyrine citons l'aspirine, le pyramidon, les iodures, les bromures, la quininè.

M. RAYNAUD et A. LACROIX, dans une observation d'intolérance à l'insuline, ont fait une série de recherches biologiques tendant à prouver l'origine anaphylactique des accidents : la cuti-réaction, la recherche des précipitines et l'épreuve d'anaphylaxie passive furent nettement positives.

Aussi KOPACZEWSKI a pu écrire : « Il est donc « démontré que d'une façon ou de l'autre, les substances les plus simples sont capables de provoquer « l'état de sensibilisation de l'organisme ».

Certains auteurs tels que WOLFF-EISNER, LANDSTEINER, émirent l'hypothèse que ces réactions médicamenteuses seraient produites par des protéines du sang ou des tissus, transformées par les produits chimiques, en protéines étrangères à l'animal injecté.

Après une période d'incubation variable, l'animal est en état d'hypersensibilité et une injection déchaînant va provoquer le choc anaphylactique. La symptomatologie de ce choc a été maintes fois décrite dans les ouvrages classiques et nous pouvons nous dispenser d'y revenir. Phase d'excitation suivie d'une phase de paresse ou de paralysie selon l'espèce animale en expérience, vomissements, troubles sphinctériens, cette symptomatologie n'offre rien de caractéristique et ressemble à toute intoxication foudroyante.

Aussi la différenciation n'est pas facile entre le véritable choc anaphylactique et les chocs divers.

Grâce à l'autopsie il semble qu'une première différenciation peut être faite entre le choc anaphylactique et les intoxications suraigües.

Le poumon présente des lésions comparables à celles de l'asphyxie foudroyante, alors qu'il est affaîsé dans les intoxications. CROISSET a mis en évidence les lésions vasculaires chez les animaux morts au cours du choc : « Congestion vasculaire et des « capillaires en particulier; elle va jusqu'à la petite « hémorragie dans les gaines périvasculaires alors « infiltrées de globules rouges, ainsi que des amas de « globules blancs qui remplissent toute la cavité vas- « culaire ».

Enfin, certains auteurs et particulièrement WIDAL et ABRAMI ont étudié les modifications humorales qui accompagnent le choc anaphylactique.

Ces modifications, connues sous le nom de diathèse colloïdoclasique, représentent une crise vasculo-sanguine à l'origine des accidents anaphylactiques. WIDAL la caractérisait par une chute de la pression artérielle, une leucopénie, l'augmentation de la coagulabilité sanguine, une baisse rapide et intense de l'index réfracto-métrique.

L'abaissement de la tension artérielle a été étudié par RICHET. Elle intéresse surtout la maxima d'après GENER et DINERSTEIN.

KOPACZEWSKI, en accord avec SERRA COSTA, RACHET et MOUTIER, ne reconnaît pas comme signe

important la leucopénie à laquelle WIDAL assignait un rôle capital.

ZUNZ a montré une diminution des globules rouges et LANDSBERG, STORM VAN LEEUWEN, une sédimentation accélérée.

Parmi les modifications physiques on note : abaissement de la température ; diminution de la tension superficielle ; augmentation de la viscosité et de la coagulabilité ; augmentation de l'acidité ; ralentissement de la circulation sanguine ; agglomération de plaquettes sanguines (BEHRING) ; disparition des micelles séparées, normalement présentes dans le sang avec agglomération en amas, floculation (KOPACZEWSKI, LUMIERE).

On trouve également des modifications chimiques : augmentation du chlore et du calcium (WIHKOWER, ZUNZ) ; augmentation du potassium (ZIMMERMANN) ; augmentation de la teneur en cholestérol au cours de la crise (ZUNZ et LA BARRE).

Enfin, CASPARI, HANZLIK, BERGER, ont mis en évidence les troubles apportés dans la composition des protides par le choc anaphylactique.

AUBRY, THIODET et RIBÈRE se sont attachés à l'étude des modifications des protéines du sérum humain au cours de l'anaphylaxie spontanée. Ils ont montré que chez l'homme une injection de sérum hétérogène, injection préparante, provoque un état de choc qui se caractérise par de la leucopénie, une tendance à la mononucléose et surtout une augmentation notable du rapport sérine/globuline qui passe du chiffre 1,6 normal à 2,3,4 et même plus.

Nous reviendrons de façon plus approfondie sur ces travaux qui constituent l'objet même de notre étude. A quoi faut-il attribuer ce choc anaphylactique et ces modifications apparues dans l'organisme ?

Il est admis, malgré certains auteurs, que l'anaphylaxie est une réaction d'immunité. C'est la réaction antigène anticorps qui en règle le processus. Nous avons vu que l'antigène était le plus souvent un protide, bien que n'importe quelle substance puisse jouer ce rôle. Nous savons de façon certaine, et ceci a été donné comme test de l'anaphylaxie, que la sensibilisation anaphylactique peut être transmise à un animal normal par injection du sang d'un animal sensibilisé. On considère généralement ce fait comme une preuve que le choc anaphylactique est une réaction antigène anticorps typique : le sang d'un animal sensibilisé contient des substances, des anticorps, capables de produire la réaction typique au moment de la réinjection de l'antigène. C'est ainsi qu'un cobaye normal injecté avec le sérum d'un cobaye sensibilisé acquiert la sensibilité en quelques heures, alors que la sensibilisation active demande plusieurs jours. Cette « sensibilisation passive » est transitoire et disparaît en moins de trente jours.

DOERR et RUSS ont observé que l'activité du sérum conférant la sensibilisation est proportionnelle à sa teneur en précipitines. De cette donnée il découle que la sensibilisation anaphylactique dépend d'un anticorps identique aux précipitines et probablement aussi, à l'anticorps de la réaction de fixation (FRIEDBERGER et SCIMONE).

De la discussion exposée dans notre chapitre sur l'immunité il ressort clairement que si l'on identifie les anaphylactines aux précipitines, on ne peut nier le rôle primordial que viennent y jouer les globulines du sérum sanguin. Citons, à ce point de vue, les travaux de GAY et ADLER qui crurent pouvoir réaliser la purification de l'anaphylactogène en fractionnant les précipités formés après addition de sulfate d'ammonium au sérum sanguin. D'après ces savants, l'anaphylactogène se trouverait fixé dans la fraction constituée par l'euglobuline.

Devant cette forme particulière de réaction d'immunité que constitue l'anaphylaxie, deux questions se sont posées aux expérimentateurs :

Quel est le lieu de réaction de l'anticorps et de l'antigène ?

Par quel mécanisme cette réaction produit-elle les manifestations du choc anaphylactique ?

Deux théories se sont affrontées pour situer le siège de la réaction : la théorie humorale et la théorie cellulaire.

L'anaphylaxie fut d'abord considérée comme une réaction entre l'antigène et l'anticorps du sang. La théorie humorale voulait que l'antigène pénétrant dans la circulation fût fixé par l'anticorps préexistant et cette réaction s'effectuait dans le sang. Mais cette conception se trouva infirmée par les constatations de sensibilisation passive.

En effet, l'anaphylaxie passive ne s'installe pas immédiatement, même lorsque l'immunsérum est

injecté dans la circulation. C'est ainsi qu'un cobaye injecté par voie intraveineuse de sérum actif sur le sérum de cheval ne devient sensible à celui-ci qu'au bout de trois à quatre heures. Il semble que, pour que le choc se produise, l'anticorps doit se fixer sur les cellules et les sensibiliser, d'où la période latente entre l'injection et la sensibilisation. On constate d'ailleurs qu'au bout de cette période la teneur du sang en anticorps injecté a sensiblement diminué. D'autre part, l'injection simultanée d'antigène et d'anticorps ne provoque aucun trouble.

SCHULTZ et DALE, dans une expérience remarquable, réalisent *in vitro* le choc anaphylactique sur des segments isolés d'intestins d'animaux sensibilisés. L'intestin sensibilisé réagit à l'antigène spécifique par contraction. De même COCA, FREUND, ont montré que le sang d'un animal sensibilisé peut être remplacé par celui d'un animal non sensibilisé sans modifier la sensibilité de l'organisme.

De plus, la présence dans le sang d'anticorps libres exerce, d'après WEIL, une action inhibitrice sur la réaction anaphylactique, action due probablement à la fixation de l'antigène avant sa pénétration dans les cellules.

Il est certain que les réactions antigène-anticorps donnent naissance, au moins *in vitro*, à des substances éminemment nocives, particulièrement en injections intraveineuses. Il semble donc probable que des substances analogues sont engendrées au cours de la réaction anaphylactique et qu'elles intervien-

nent pour une certaine part, même si on admet que le choc anaphylactique consiste essentiellement en une réaction intercellulaire. (Gédéon WELLS).

Avant de pénétrer dans le domaine hypothétique des théories, rappelons en quelques mots les données certaines que nous connaissons sur l'état anaphylactique.

A la suite d'une première injection sensibilisante ou préparante il apparaît dans le sang une substance particulière : anaphylactine ou sensibiline. Il est généralement admis que cette substance est un anticorps anaphylactique. L'organisme qui contient cette substance, spécifique pour la plupart des auteurs, va présenter les accidents caractéristiques lors d'une nouvelle injection identique à l'injection sensibilisante.

Tels sont les faits. Mais lorsqu'on veut les relier entre eux, afin d'expliquer la formation de la substance sensibilisante, la raison du danger de la seconde injection, lorsqu'on veut enfin rechercher le mécanisme qui préside à l'élaboration et à l'apparition du choc anaphylactique, l'imagination a besoin d'intervenir et, faute d'expériences précises décisives, on est obligé d'avoir recours à des théories.

RICHEL faisait du choc anaphylactique, une intoxication véritable. A la suite de l'injection première, une substance nouvelle inoffensive, « toxigénine », se formait dans le sérum. Cette substance, au contact de l'antigène lors de l'injection seconde, donnait naissance par une combinaison chimique à un produit éminemment toxique, l'« apotoxine ».

Voici d'ailleurs comment il s'exprime à ce sujet :

« Les phénomènes d'anaphylaxie sont des phénomènes d'intoxication. Le poison est une substance spéciale dont nous connaissons les modes de production, c'est-à-dire qu'il se forme par la combinaison de la toxigénine avec l'antigène. On a la réaction chimique : toxogénine + antigène = apotoxine ».

L'hypothèse de « l'anaphylatoxine » concordait si bien avec les faits connus et semblait si logique qu'elle n'a pas manqué de séduire la plupart des biologistes. Certains apportèrent une série d'arguments pour étayer cette hypothèse. VAUGHAN montra l'extrême toxicité des produits de clivage obtenus au dépend de toute protéine dans les conditions convenables de digestion. D'après cet auteur, l'injection de ces substances toxiques reproduisait le choc et les accidents anaphylactiques locaux.

De même, l'injection intraveineuse de peptone de WITTE ou d'autres produits de clivage des protéines produisait des accidents semblables aux accidents anaphylactiques.

Frappé par ces analogies et par le fait que le sérum normal pouvait provoquer le choc après avoir subi le contact d'une suspension de bactéries tuées, FRIEDBERGER a formulé une hypothèse nouvelle. L'anaphylaxie ne serait qu'une intoxication par les produits d'une protéolyse spécifique résultant de l'action du complément sur l'antigène sensibilisé par l'anticorps. FRIEDBERGER affirma que ces produits toxiques résultaient de la digestion par le

complément, du précipité produit par action d'un antigène sur une précipitine spécifique, bactéries ou autres cellules sensibilisées auparavant par un ambocepteur cytolytique.

Mais l'essor des travaux sur l'anaphylaxie apporta bientôt des faits qui provoquèrent des doutes sur cette anaphylatoxine résultant de la réaction spécifique : antigène + ambocepteur + complément. Certains auteurs ont obtenu des effets toxiques identiques avec un sérum normal digéré par un complément en présence d'une substance insoluble inerte telle que le kaolin (RITZ et SACHS), ou l'agar (BORDET). Ces expériences allaient donner naissance à de nouvelles hypothèses.

RITZ et SACHS, étant données les propriétés absorbantes du kaolin, supposaient que par une absorption de certaines substances du sérum, un changement d'état physique de celui-ci pouvait se produire, d'où sa toxicité.

DOERR, par contre, admettait l'absorption d'une substance protectrice qui masquerait la toxicité préexistante du sérum.

BORDET croyait que « l'anaphylatoxine » pouvait bien dériver non point de l'antigène mais du sérum lui-même... On pourrait concevoir, en effet, qu'en raison de ses propriétés d'absorption, le complexe anticorps-antigène s'empare d'un constituant du sérum et que l'altération ainsi provoquée de la composition de ce liquide a pour effet de le rendre toxique.

Répondant à ces hypothèses d'absorption, FRIEDBERGER montra qu'une centrifugation prolongée du sérum kaoliné lui enlève toute toxicité. Aussi, la toxicité attribuée au sérum par RITZ et SACHS n'est due qu'aux fines particules de kaolin restées en suspension dans le sérum à la suite d'une insuffisante centrifugation d'où, à l'injection, embolies purement mécaniques et non choc anaphylactique. KRAUSS et KIRSCHBAUM, LOEWIT et SCHMIDT confirmèrent ces données.

Mais peu après, BORDET traite par une suspension de gelose à 1/2 pour cent des sérums normaux et ceux-ci acquièrent une toxicité extrême. Ces expériences venaient à l'appui de la conception physique du mécanisme du choc. NATHAN obtient la même toxicité en traitant les sérums par une suspension d'empois d'amidon. A toutes ces expériences FRIEDBERGER oppose toujours l'idée d'une insuffisante centrifugation.

Ainsi nous trouvons-nous en présence de deux théories, l'une de fermentation protéolytique, l'autre d'absorption physique.

Il n'en est pas moins vrai que, pour si différentes qu'elles soient, ces deux théories reposent sur une base commune : la toxicité, admettant l'ancienne théorie de l'anaphylactoxine. C'est ainsi que pour ces auteurs le choc anaphylactique est dû à la production de substances toxiques nouvelles, survenues dans le sérum après addition d'une suspension appropriée.

KOPACZEWSKI avait, dès 1914, émis une théorie mécanique du choc anaphylactique. Pour cet auteur l'état anaphylactique d'un sérum était dû, non pas à la présence dans ce sérum de produits toxiques, mais au changement physique survenant au niveau des colloïdes sériques.

La théorie de la floculation colloïdale venait de prendre naissance. Cette théorie fut reprise plus tard sous une autre forme par LUMIÈRE, WIDAL et ses élèves. Ainsi, pour KOPACZEWSKI « l'état des « sérums capables de produire les états de choc « s'accompagne de la formation d'agglomérations « micellaires des colloïdes sériques. C'est un phénomène de floculation des colloïdes ».

Pour trouver la cause cette « labilisation colloïdale ». KOPACZEWSKI s'est attaché à étudier les changements d'équilibre physique survenant dans le sérum des animaux à la suite du choc. Il a constaté que la « possibilité d'engendrer le choc par le « sérum s'accompagne parfois d'une augmentation « de la tension superficielle, *in vitro* ».

« Etant donné », dit-il, « que l'augmentation de « la tension superficielle conduit souvent à la rupture de l'équilibre colloïdal dans le sens d'une « floculation, il était plausible de supposer que le « début de cette floculation se poursuivait dans le « sérum, *in-vivo*, après l'injection pour aboutir à une « labilisation totale d'une fraction colloïdale sérique ».

ZUNZ, THIELE et EMBLETON approuvent cette

façon de voir et constatent que la diminution de la tension superficielle coïncide avec la disparition des globulines.

Les recherches de KOPACEZWSKI ont aussi porté sur les variations des charges électriques des colloïdes sériques. Nous savons que les micelles colloïdales sont toutes pourvues d'une charge électrique nécessaire au maintien de leur équilibre. Or, KOPACZEWSKI a constaté que la charge électrique des globulines sériques était modifiée dans le sérum rendu capable de provoquer le choc. Les globulines deviennent électro-négatives, la fraction électro- positive ayant disparu, d'où agglomération micellaire.

Résumant sa théorie, déjà ébauchée en 1914 et nettement formulée en 1917, KOPACZEWSKI écrit : « Le choc obtenu par le sérum mis en contact des suspensions n'est pas une intoxication dans le sens pharmacodynamique; ce n'est pas un processus chimique ou fermentatif; ce n'est pas une absorption des substances antagonistes ou protectrices, ni une formation de substances nouvelles. Le choc est une rupture d'équilibre colloïdal, suivi d'une floculation micellaire, régie par des lois aujourd'hui de plus en plus connues, provoquée par l'introduction d'une suspension électro-négative ayant une structure déterminée ».

Comment va agir la floculation ? KOPACZEWSKI l'explique par l'obstruction des capillaires. Ces « flocculés » arrivant au niveau des territoires capillaires où la circulation est notablement ralentie, sont des points d'attraction pour les leucocytes et ces amas de

micelles floculés et de leucocytes vont provoquer des embolies réalisant les désordres que l'on observe dans le choc : dyspnées asphyxiques, troubles digestifs, etc., les deux grands syndromes : asphyxie ou intoxication.

Pour expliquer ces manifestations différentes KOPACZEWSKI attribue à l'organisme des lieux de moindre résistance, lésions d'organes par exemple (ARLOING) poumon dans le cas d'asphyxie, foie dans le cas d'intoxication.

LUMIÈRE, reprenant la théorie de KOPACZEWSKI, attribue le choc à l'action mécanique et brutale des floculés sur les terminaisons nerveuses de l'endothélium des vaisseaux des centres nerveux.

BESREDKA rejette également l'idée d'un poison anaphylactique. Pour lui le fait essentiel est la réaction sensibilinogène — sensibilisine. C'est la rapidité de cette réaction et le lieu où elle se produit, à savoir le système nerveux qui, provoquant une rupture d'équilibre des cellules nerveuses, donnent naissance à une série de phénomènes caractéristiques du choc anaphylactique. Il en donne pour preuve la suppression du choc lorsqu'on abaisse la réceptivité nerveuse de l'animal en expérience au moyen de narcotiques.

Pour résumer ces données, nous voyons que deux grands groupes de théories s'affrontent. D'une part, un ensemble de théories reposant sur la formation d'un poison anaphylactique faisant de l'anaphylaxie une véritable intoxication, idée qui semble de

moins en moins admise. D'autre part, une conception physique du choc anaphylactique considéré comme dû à une rupture d'équilibre du milieu colloïdal.

Dans le premier chapitre de ce travail nous avons insisté sur la fragilité des protéines sériques et sur leur instabilité. Nous avons montré le rôle important que jouent les globulines. KOPACZEWSKI fait une grande place aux globulines dans sa théorie de floculation colloïdale.

Les travaux de WIDAL, ABRAMI, BRISSAUD et JOLTRAIN ont montré cette instabilité des colloïdes du sang, cette « diathèse colloïdoclasique », au moment de la crise anaphylactique.

C'est à AUBRY, THIODET et RIBÈRE que revient le mérite d'avoir recherché, en pathologie humaine, les variations de l'équilibre protidique dans le choc anaphylactique, au moment de la crise et en dehors de la crise.

Ces études ont été faites dans les états d'anaphylaxie provoqués chez l'homme, à la suite d'injections sériques, comparables en tous points à l'anaphylaxie expérimentale. Puis ces auteurs ont surtout étudié la protidémie dans l'anaphylaxie spontanée de l'homme, crise d'urticaire, rhume des foins, oedème de QUINCKE, affections qui ont été groupées sous le nom « d'états anaphylactoïdes ».

Ce sont les recherches de ces auteurs que nous avons pris pour tâche d'exposer dans ce travail.

Avant d'en aborder la matière et pour complé-

ter nos connaissances sur l'anaphylaxie, envisageons rapidement le problème de la désensibilisation.

Nous avons vu que les animaux qui survivent à la réaction anaphylactique acquièrent immédiatement un état réfractaire. Ils se comportent alors comme des animaux neufs.

L'accord n'est pas complet sur la durée de cette désensibilisation. Pour certains auteurs elle est définitive. Tout se passe comme si les anticorps avaient été épuisés ou saturés complètement par l'injection déchaînant. Pour d'autres, au contraire, il ne s'agirait que d'une protection temporaire, une accoutumance de l'organisme à l'antigène.

Pour réaliser cet état de désensibilisation, les auteurs ont recherché les moyens de vacciner un organisme sensibilisé contre l'anaphylaxie, de réaliser un état d'antianaphylaxie.

Parmi tous les procédés connus nous retiendrons celui des injections subintrantes, proposé par BESREDKA. Là encore, la question se pose de savoir si l'état d'anti-anaphylaxie est réalisé par l'excès d'anticorps libre capable de fixer l'antigène avant qu'il ait pu atteindre les anticorps intracellulaires, ou si les injections subintrantes accoutument l'organisme à l'antigène.

On peut admettre cependant, que des injections faibles et répétées d'antigène provoquent dans l'organisme une série de petits chocs successifs remplaçant le grand choc anaphylactique et réalisent ainsi la désensibilisation.

Les fractions protidiques
du sérum au cours des états
anaphylactoïdes

LES FRACTIONS PROTIDIQUES DU SÉRUM AU COURS DES ETATS ANAPHYLACTOIDES

Lorsque l'on compare l'anaphylaxie expérimentale étudiée chez l'animal à certains syndromes observés en pathologie humaine, on s'aperçoit que si dans tous les cas, l'identité n'est pas absolue, de nombreux traits communs leur appartiennent.

C'est ainsi que chez l'homme il existe des phénomènes rappelant en tous points les manifestations de l'anaphylaxie expérimentale de l'animal, phénomènes que l'on a proposé de réunir sous le terme d'anaphylaxie provoquée de l'homme.

A côté de ces phénomènes il en existe d'autres, d'interprétation plus délicate, n'ayant avec l'anaphylaxie de l'animal que des analogies et que l'on a voulu grouper sous le nom d'anaphylaxie spontanée de l'homme.

L'anaphylaxie provoquée de l'homme se manifeste par le choc se produisant immédiatement après une injection de sérum de cheval chez un sujet ayant déjà reçu auparavant une certaine dose de ce sérum.

Tout comme pour l'animal, l'homme est sensibilisé par une injection première d'une substance protéique naturelle, un sérum thérapeutique le plus souvent. Cependant, on doit noter que cette sensi-

bilisation ne se produit pas à coup sûr et, la plupart du temps on ne peut prévoir si tel sujet fera inmanquablement un accident à la suite de réinjections sériques.

L'état anaphylactique chez l'homme, comme chez l'animal, est un état latent. Mais, alors que chez l'animal la sensibilisation se fait automatiquement et permet ainsi la recherche des tests de sensibilisation, chez l'homme au contraire, cette sensibilisation est inconstante et rend par suite difficiles les recherches des critères de l'état anaphylactique.

La transmission de l'état anaphylactique de l'homme à l'animal serait d'un grand secours. Mais cette transmission, réalisée par quelques expérimentateurs seulement, n'est pas admise, généralement, comme certaine.

Le choc anaphylactique à la suite d'une injection seconde reste donc le test le plus sûr de sensibilisation chez l'homme.

AUBRY, THIODET et RIBÈRE ont étudié l'équilibre protidique du sérum au cours de la sensibilisation et du choc sérique.

Les remarques qu'ils avaient faites sur l'instabilité des protides sériques des malades atteints d'affections « anaphylactoïdes » ont poussé ces auteurs à rechercher les modifications humérales qui peuvent se produire chez les individus soumis à la sérothérapie.

Voici en quels termes s'expriment les expérimentateurs :

« Une première série de recherches ne put être
« menée à bonne fin pour des raisons matérielles.
« Toutefois nous avons remarqué que, dans les
« jours qui suivent l'injection de sérum, il se pro-
« duit une augmentation du rapport S/G, puis une
« chute qui semble coïncider avec le début de
« l'éruption.

« Nous avons repris ces recherches en nous
« adressant, cette fois, à un sujet volontaire en bon
« état de santé.

« Nous signalons que toutes les prises de sang
« ont été faites dans les mêmes conditions, le matin
« à 8 heures, le sujet étant à jeun depuis la veille.

« Le 18 février, avant toute intervention, nous
« avons les chiffres suivants :

« Protides totaux = 84.82 ; sérum-albumine =
« 43.32 ; globulines = 41.60 ; R S/G = 1.03.

« Le lendemain 19 février, nous avons pratiqué
« une injection sous-cutanée de sérum antitétani-
« que ordinaire de 40 c. c.

« A partir du 20 février, nous avons, tous les
« jours, établi l'équilibre protidique.

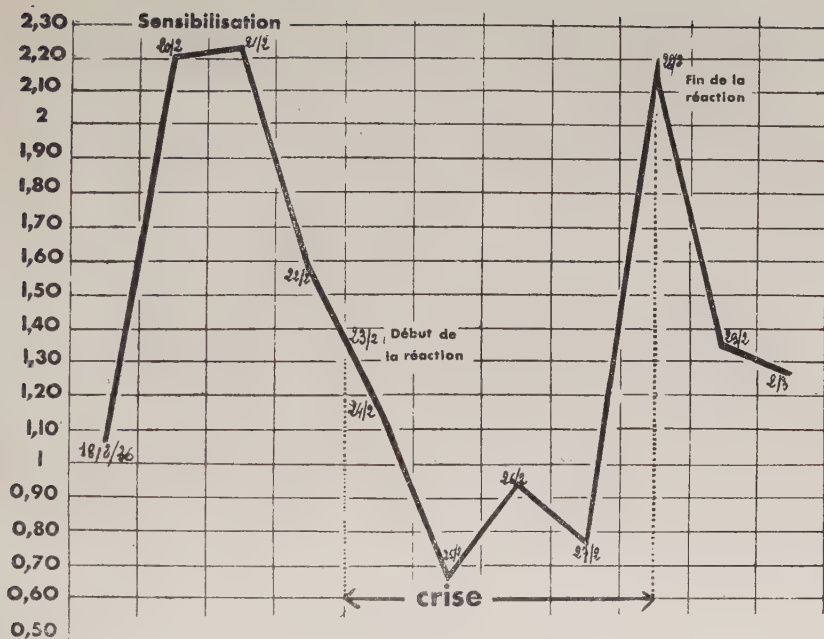
Date	Protides totaux	Sérum albumine	Globulines	Rapport
20 février	79.91	55.00	24.91	2.20
21 février	81.40	56.16	25.24	2.22
22 février	84.15	51.48	32.67	1.57

« Le 25 février, dans l'après-midi, le sujet fait
 « sa réaction sérique (urticaire) ; l'éruption se pour-
 « suit jusqu'au 28 ; pendant toute sa durée, on note
 « une chute constante du rapport :

Date	Protides totaux	Sérum albumine	Globulines	Rapport
24 février	74.20	40.14	34.06	1.17
25 février	77.10	30.96	46.14	0.67
26 février	77.08	36.96	40.12	0.92
27 février	81.20	35.26	45.94	0.76

« Nous sommes, maintenant, à la fin de la réac-
 « tion ; le rapport subit une hausse brutale, puis
 « se stabilise pendant les jours qui suivent, ainsi
 « qu'en témoignent les chiffres suivants :

Date	Protides totaux	Sérum albumine	Globulines	Rapport
28 février	71.40	49.12	22.28	2.20
29 février	72.24	41.12	30.95	1.33
2 mars	77.40	43.26	34.14	1.26
3 mars	82.86	48.72	34.14	1.42



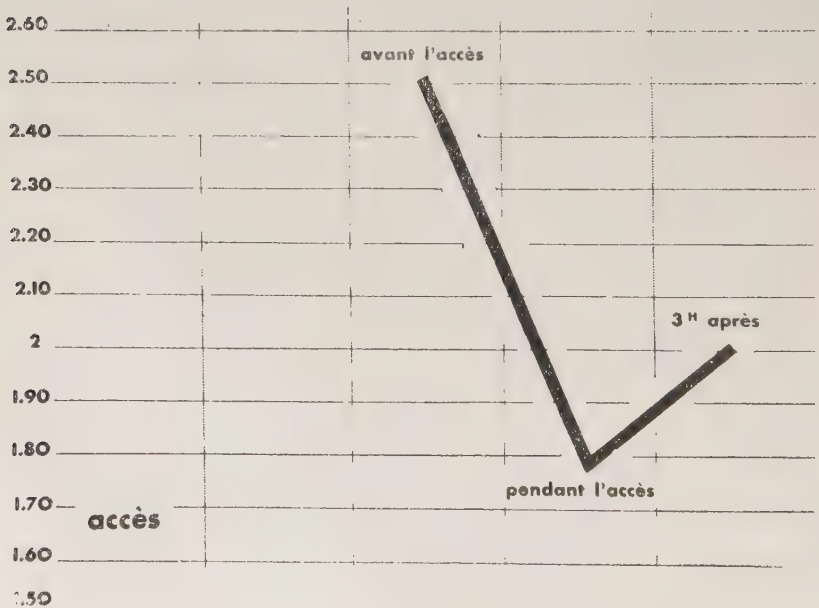
« 17 jours après l'injection sensibilisante de sérum
 « antitétanique, nous décidons de pratiquer une
 « injection déchaînante minime, en utilisant la
 « technique de BESREDKA qui consiste à injecter
 « dans la veine et en trois fois, en 5 minutes, 2 c. c.
 « de sérum dilués au $1/10^e$. Nous obtenons ainsi
 « un choc atténué.

« Avant l'injection déchaînante l'équilibre pro-
 « tidique est le suivant : $T = 80,70$, $S = 53,15$,
 « $G = 26,55$, $R = 2$. 40 minutes après cette inec-
 « tion : $T = 72,10$, $S = 48,40$, $G = 30,90$,
 « $R = 1,56$.

« Nous suivons l'équilibre encore pendant 3
« jours :

Date	Protides totaux	Sérine	Globulines	Rapport
9 mars	74.90	43.60	31.30	1.39
10 mars	87.10	53.15	33.95	1.53
11 mars	82.20	48.40	33.80	1.43

« Ce jour-là, nous faisons à nouveau une injec-
« tion intraveineuse de sérum dilué par doses frac-



« tionnées et nous complétons l'injection déchai-
 « nante par 18 c. c. de sérum sous la peau. Le 15
 « mars il se produit une légère réaction ortiée,
 « alors que le rapport atteint son chiffre le plus bas.
 « L'équilibre protidique recherché pendant 4
 « jours nous donne :

Date	Protides totaux	Sérine	Globulines	Rapport
12 mars	82.26	44.60	37.66	1.29
13 mars	83.40	42.15	41.25	1.02
14 mars	73.70	44.00	29.70	1.92
16 mars	81.41	48.38	33.02	1.45

« En résumé, nos expériences démontrent les faits
 « suivants.

« 1° A la suite d'injection de sérum thérapeu-
 « tique (injection sensibilisante), le taux des proti-
 « des subit des fluctuations sensibles ; le rapport
 « S/G augmente rapidement pendant la sensibi-
 « lisation, puis diminue progressivement jusqu'au
 « moment de la crise qui s'objective par une baisse
 « extrêmement marquée de ce rapport. D'ailleurs,
 « l'examen du graphique permet, dans une cer-
 « taine mesure, la prévision de cette crise. La fin
 « de l'éruption se traduit par un clocher bientôt
 « suivi d'une stabilisation.

« 2° L'injection seconde, par voie veineuse (in-

« jection déchaînante), pratiquée après un laps de
« temps suffisant pour déterminer une sensibilisa-
« tion, se traduit, au point de vue humoral, par des
« variations de l'équilibre protidique s'effectuant
« dans le même sens qu'au cours de la réaction
« sérique mais avec une intensité moins grande.

« 3^o L'injection sous-cutanée de sérum complet,
« qui suit immédiatement l'injection intraveineuse
« suivant la technique de BESREDKA, provoque des
« modifications sériques analogues à celles pro-
« duites par l'injection préparante, mais en présen-
« tant une intensité diminuée et une durée plus
« courte.

« L'injection de petites doses par voie veineuse
« agit par conséquent comme agent de choc désen-
« sibilisant ».

Nous ne retiendrons pour le moment, de ces expé-
riences, que ces fluctuations sensibles du taux des
protides et l'augmentation rapide du rapport S/G.
Ces faits peuvent être, sans aucun doute, considérés
comme des tests de sensibilisation.

Ces variations du rapport S/G vont prendre
une importance plus grande encore lorsqu'il s'agit
d'anaphylaxie spontanée de l'homme, pour recher-
cher si certaines manifestations pathologiques
entrent dans le cadre des états anaphylactoïdes.
C'est ainsi que l'on peut ranger dans ce groupe
certains asthmes bronchiques, certaines hydropnées
nasales s'accompagnant de toux spasmodique et de
conjonctivite, certains eczémas, certaines urticaires,
certains œdèmes transitoires.

Nous avons vu que l'anaphylaxie expérimentale demande pour se manifester, trois éléments, à savoir : un premier contact préparant avec un antigène, une période d'incubation, un deuxième contact déchaînant.

Dans les états anaphylactoïdes, le processus est plus complexe. Lentement, insidieusement, par des contacts répétés avec l'antigène, par des voies différentes, l'homme se sensibilise.

D'autre fois, c'est dès le premier contact avec l'antigène que se manifeste la crise anaphylactique, Il semble s'agir d'hypersensibilité spécifique spontanée, autrement dit, d'idiosyncrasie. Bien qu'il n'y ait pas eu apparemment de sensibilisation préalable, il semble que l'on ne doit pas séparer cette hypersensibilité spontanée de l'hypersensibilité acquise. Ici encore, l'existence d'un anticorps dans l'organisme a été mise en évidence.

C'est le conflit antigène — anticorps qui commande les accidents d'idiosyncrasie. Comment pouvoir expliquer la présence de cet anticorps préexistant ?

Sans retenir l'idée d'une sensibilisation passée inaperçue on peut admettre, selon certains auteurs qui ne reconnaissent pas à l'anaphylaxie une spécificité rigoureuse, que l'organisme a pu être sensibilisé par une substance voisine de celle qui provoque les troubles d'hypersensibilité.

On a admis l'hypothèse d'une sensibilisation durant la vie fœtale. LAROCHE, Ch. RICHEL fils et

SAINT-GIRONS rapportent dans une remarquable observation, un cas d'anaphylaxie aux œufs s'étant transmis sur quatre générations.

Il semble dans ce cas, que* c'est en général non l'hypersensibilité à une substance qui est transmise de génération en génération, mais l'instabilité humorale, « terrain propice » à la crise anaphylactique. Cette transmission de l'instabilité humorale a été montrée très nettement par SMITH dans une famille où, sur quatre-vingt-quatorze personnes appartenant à cinq générations, plus de la moitié présentaient des manifestations variées d'hypersensibilité.

Quoi qu'il en soit, toutes ces affections si diversement dénommées telles que : maladie d'intolérance, état d'hypersensibilité, idiosyncrasie, colloïdoclasie, etc., prennent toutes naissance à la suite d'un même phénomène : la sensibilisation.

Sans revenir sur ce qui a été dit, rappelons que les antigènes sensibilisants peuvent être extrêmement divers. Nous avons vu que ce sont les protéines qui y jouent les premiers rôles. Ce sont, soit des protéines d'origine végétale, soit des protéines d'origine animale.

Il est classique de citer les protéines végétales comme étant le plus souvent cause de sensibilisation. Parmi ces protéines on note surtout les pollens des graminées, les pollens de certains arbres, les composés ainsi que les fleurs à parfum capiteux, certaines farines de graminées et certaines poudres. Cette sensibilisation se fait à la suite d'une simple

inhalation et provoque le plus souvent, comme maladie anaphylactoïde, le rhume des foins.

D'autres protéines végétales provoqueront après ingestion, des phénomènes anaphylactiques analogues tels que : asthme, urticaire, eczéma. Ce sont les féculents, les farines, certains légumes.

Pour les protéines animales nous retrouvons la voie respiratoire comme voie de sensibilisation. Ici, c'est le plus souvent la crise d'asthme qui répond au contact des antigènes tels que plumes d'oiseau, squames ou poils de cheval, vaches, chien, chat, lapin ; etc.

Enfin, la voie digestive représente la voie de choix pour la sensibilisation par les protéines animales. L'œuf et principalement l'ovalbumine, le lait, certaines viandes (veau, porc, cheval), poissons de mer, mollusques, crustacés, tels sont les générateurs de phénomènes anaphylactiques.

A côté des protéines nous avons vu, dans un précédent chapitre, les substances variées, physiques ou chimiques, citées par différents auteurs, possédant un pouvoir antigénique. Nous n'y reviendrons pas.

L'organisme peut être sensibilisé en même temps à plusieurs substances, tantôt voisines, tantôt de constitutions très diverses. On dit que l'organisme est polysensibilisé. Ces polysensibilisations peuvent s'installer d'emblée. Le plus souvent, le sujet présente d'abord une sensibilisation à une substance unique puis, comme si cette sensibilisation avait

réalisé un état de mal, une tare organique, on la voit s'étendre à d'autres substances. Parfois, un sujet désensibilisé cliniquement se sensibilise à de nouveaux antigènes.

Comment reconnaître chez l'homme un état d'hypersensibilisation, comment attribuer à l'anaphylaxie des affections aussi diverses que asthme, rhume des foins, urticaire, etc. ?

Répondre à ces questions, c'est étudier les tests de la sensibilisation anaphylactique humaine.

L'étude clinique de l'anaphylaxie nous a appris que chez un sujet sensibilisé à un antigène, une crise surviendra chaque fois que ce sujet sera en contact avec cet antigène, même si celui-ci est en quantité infinitésimale. Cette crise, de durée limitée, se reproduira chaque fois que l'organisme sera soumis aux mêmes conditions antigéniques. Elle ne laisse pas de séquelle et disparaît lorsque l'on supprime l'antigène.

Ces critères cliniques vont être renforcés par des épreuves biologiques. Ce sont : la cutiréaction, la recherche des précipitines in vitro, l'éosinophilie sanguine, la transmission de l'hypersensibilité à l'animal, la recherche de l'hypersensibilité passive cutanée chez l'homme. Les techniques de ces différentes méthodes ont été maintes fois décrites par de nombreux auteurs ; aussi nous contenterons-nous d'en discuter la valeur.

De technique simple, la cuti-réaction doit être préférée à l'intradermo-réaction qui donne souvent

des pseudo-réactions pouvant être des causes d'erreurs et qui parfois, exposent les sujets hypersensibles à des réactions générales qui peuvent être fort graves.

La cuti-réaction se fait avec l'antigène à étudier et est dite positive quand il se produit un petit placard ortié ayant au moins 5 millimètre de large. Mais, d'après des auteurs tels que W. DUKE, PASTEUR VALLERY RADOT et BLAMOUTIER, la cuti-réaction n'aurait que la valeur d'une indication. C'est ainsi que rien ne permet de conclure d'une cuti-réaction négative vis-à-vis d'un antigène, à l'innocuité de celui-ci. Une hypersensibilité générale ne s'accompagne pas toujours d'une hypersensibilité cutanée. De même, une réaction de téguments ne permet pas de conclure à une hypersensibilité générale vis-à-vis de l'antigène que l'a produite.

La recherche des précipitines in vitro se fait en mettant le sérum du sujet que l'on étudie en présence de l'antigène causal. On voit le sérum se troubler puis, en vingt-quatre heures, un précipité se former.

PAGNIEZ et PASTEUR VALLERY RADOT, dans un cas d'urticaire par ingestion d'albumines animales et végétales, RAYNAUD et LACROIX, dans un cas d'anaphylaxie à l'insuline, ont obtenu des réactions positives. Cependant, il semble que cette recherche des précipitines in vitro ne donne des résultats qu'exceptionnellement chez l'homme.

L'éosinophilie sanguine manque très souvent. A

la suite de leurs recherches, PASTEUR VALLERY RADOT et ses collaborateurs GIROUD et CLAUDE conclurent que l'éosinophilie ne peut être considérée comme un stigmate d'anaphylaxie ni comme un élément constitutif de la diathèse colloïdoclasique.

L'épreuve de la transmission de l'hypersensibilité à l'animal serait un des meilleurs tests de sensibilisation, mais elle n'est que rarement positive et dans des conditions exceptionnelles.

PRAUSNITZ et KUSNER ont proposé le transfert passif local de la sensibilisation anaphylactique d'homme à homme. Pour cela, on injecte un dixième de centimètre cube du sérum provenant d'un homme sensibilisé dans le derme d'un sujet sain. Vingt-quatre heures après, on injecte exactement au même endroit, un dixième de centimètre cube d'un extrait de la substance sensibilisante. Lorsque la réaction est positive on constate, une demi-heure après, l'apparition d'un placard d'aspect ortié, entouré d'une zone érythémateuse et assez souvent prurigineux.

Des expériences nombreuses ont confirmé la valeur de l'épreuve de PRAUSNITZ-KÜSTNER et il semble que l'on puisse la considérer comme un bon contrôle de sensibilisation.

WIDAL, ABRAMI, BRISSAUD et JOLTRAIN ont étudié les modifications du sang au moment de la crise. Ils ont montré qu'il se produit une crise hémoclasique traduisant des troubles très particuliers de l'équilibre vasculo-sanguin. Cette crise est caracté-

risée par une chute de la pression artérielle, une leucopénie avec inversion de la formule leucocytaire, une hypoglobulie, des troubles de la coagulabilité sanguine et une chute de l'index réfractométrique du sérum.

Mais, en dehors de ces modifications qui la caractérisent, la crise anaphylactique exige, semble-t-il, pour se produire, que les sujets qu'elle frappe présentent « un terrain propice », une instabilité des colloïdes du sang de WIDAL et ABRAMI ont appelée « diathèse colloïdo-clasique ».

Pour ces auteurs, pour qu'il y ait crise, il faut qu'il existe une véritable tare humorale, une instabilité des colloïdes plasmatiques et tissulaires. Parfois cette diathèse colloïdoclasique est transmise héréditairement, ce qui serait une explication de l'idiosyncrasie ; parfois elle semble acquise à la suite d'une tare organique : trouble du fonctionnement des glandes à sécrétion interne ou du système neuro-végétatif, infection, etc.

Les travaux de WIDAL et ses collaborateurs sont admis à peu près unanimement à l'heure actuelle. La diathèse colloïdoclasique est donc une instabilité permanente des colloïdes sériques chez les sujets en puissance de réactions anaphylactoïdes.

Partant de ces données, AUBRY, THIODET et RIBÈRE se sont efforcés de caractériser cette instabilité colloïdale.

Ces auteurs avaient remarqué qu'au cours des

crises urticariennes dues aux injections de sérum thérapeutique on retrouvait dans les urines des sujets examinés, une grosse décharge d'acides aminés. C'est ainsi que ces acides passaient de 100 mgr. par litre, taux normal, à 400 mgr. Il se produisait donc certainement une véritable perturbation du métabolisme protéique.

AUBRY et ses collaborateurs eurent alors l'idée de remonter jusqu'à l'origine présumée de ces acides aminés en faisant porter leurs recherches, non plus sur l'anaphylaxie sérique, mais sur les états anaphylactoides tels que l'urticaire, l'asthme, l'œdème de QUINCKE, la migraine, l'eczéma...

L'étude systématique de l'équilibre protidique au cours de ces différents états révèle le bouleversement profond qui apparaît d'une façon constante dans les albumines du sérum. Chez tous les sujets examinés. AUBRY, THIODET et RIBÈRE ont mesuré le taux des protides totaux, celui de la sérum albumine et de la globuline et ils ont établi le quotient sérine/globuline. Ces dosages ont été effectués suivant la méthode de KAYSER que nous avons exposée dans le premier chapitre de ce travail.

D'une façon quasi constante, les expérimentateurs ont trouvé un déséquilibre profond des protides qui se traduit avant tout par une baisse, quelquefois considérable, des globulines. Dans certains cas d'urticaire, c'est à peine si l'on en trouve 12 gr. par litre de sérum au lieu de 30 gr., chiffre moyen normal. On note des variations beaucoup moins

importantes dans le taux de la sérum albumine. Bien que de temps en temps augmenté, il oscille assez fidèlement autour du chiffre moyen normal qui est, comme nous le savons, de 50 gr. par litre de sérum. Il en résulte assez souvent une baisse du chiffre des protides totaux et toujours une hausse sensible du rapport sérine/globuline qui peut passer de 1,6 chiffre normal, à 4,64 chiffre le plus élevé constaté dans ces expériences.

Ces examens ont été pratiqués en dehors de la crise proprement dite. Ils révèlent donc un état permanent qui constitue, sans aucun doute, ce « terrain propice », cette « diathèse colloïdoclasique » dont parlaient WIDAL et ABRAMI. Si le choc colloïdoclasique, tel qu'il a été décrit et qui correspond à la crise, fait quelquefois défaut, les modifications de l'équilibre protidique, par contre, offrent une constance remarquable.

Poursuivant leurs recherches, AUBRY, THIODET et RIBÈRE étudièrent les variations de l'équilibre protidique dans la période prémonitoire, au moment de l'accès et dans les heures qui suivent l'accès. Ces recherches furent effectuées sur des sujets atteints d'urticaire, d'asthme, d'œdème de QUINCKE, de migraine. Elles permirent d'accumuler de nombreux chiffres révélant tous les mêmes variations du rapport sérine/globuline.

Citons quelques chiffres pris au hasard dans les cahiers de laboratoires de ces auteurs :

Dans un cas d'urticaire au chaud, avant le bain le rapport est à 2,25 ; au moment de l'apparition des éléments urticariens annonciateurs de la crise il tombe à 1,19. Immédiatement après la disparition des éléments ce rapport atteint le chiffre de 1,46 pour revenir à son point de départ quelques heures après.

Dans un cas de sensibilisation à l'aspirine, on note avant l'ingestion d'un comprimé, un équilibre à 2,74 qui tombe à 1,12 deux heures après et remonte à 1,44 une heure après la crise.

Dans un cas de migraine, le rapport de 2,27 à l'état normal descend à 1,57 en pleine migraine.

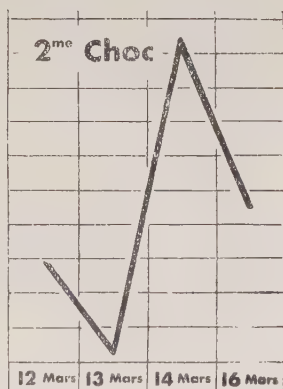
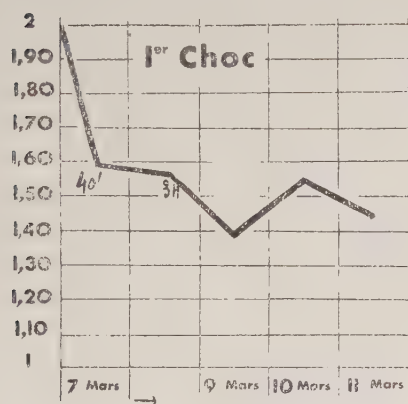
Citons encore un cas d'asthme qui a fait l'objet d'une communication à la Société de Biologie. Le premier dosage des protides, pratiqué sur du sang prélevé au moment d'une crise, avait donné les résultats suivants :

Protides totaux.....	76,64 gr.
Sérum albumine	47,41 —
Globulines	29,23 —
Rapport S/G	1,62 —

Ce sujet sentait venir la crise quelques heures avant qu'elle se déclenchât, ce qui permit aux expérimentateurs de faire des dosages, une heure avant l'accès, pendant l'accès, trois heures après l'accès.

Voici les résultats obtenus :

	I H. avant l'accès	Pendant l'accès	3 heures après l'accès
Protides totaux.... gr.	77.00	78.82	79.10
Sérum albumine. . . -	55.00	50.60	52.80
Globulines -	22.00	28.22	26.30
Rapport S/G..... -	2.50	1.78	2 00



L'examen de cette courbe montre bien que l'accès d'asthme se produit au moment de la chute brutale du rapport S/G. Signalons en passant que cette courbe ne manque pas de ressemblance avec celle que nous avons reproduite figurant les variations du rapport S/G au cours de la sensibilisation et du choc sérique.

Nous arrêterons là ces exemples qui montrent suffisamment les variations appréciables qui se produisent dans l'équilibre protidique suivant que le sang a été prélevé en période de calme ou en période paroxystique.

Ainsi, chez le prédisposé aux crises anaphylactiques on voit qu'il existe un état de « sensibilisation permanente » qui se caractérise par le taux élevé du rapport S/G. Ce taux va s'abaisser progressivement, faisant prévoir la crise pour atteindre son chiffre le plus bas au moment de celle-ci. La crise terminée, le sujet restant sensibilisé, le rapport S/G augmente à nouveau pour atteindre les mêmes chiffres qu'il atteignait précédemment. Ainsi les troubles de l'équilibre protidique se traduisent, à l'état permanent, par une hausse du rapport S/G ; à l'état de crise, par une oscillation qui vient s'inscrire sur une courbe comme un V dont les branches sont d'autant plus écartées que la crise a une évolution plus prolongée.

L'augmentation du rapport S/G est due à un abaissement du taux des globulines qui tombe de 50 gr. par litre à des chiffres oscillant autour de 20 gr. La sérine ne présente pas de variation décroissante et le plus souvent reste et même dépasse le taux de 50 gr. par litre ce qui donne une valeur normale aux taux des protides totaux. C'est surtout l'élévation du rapport S/G qui est caractéristique des états de sensibilisation. Ni les variations de la sérine, ni les protides totaux ne peuvent donner de

renseignements sur ces états. Tout est lié, semble-t-il, à la chute de la teneur en globulines du sérum.

On doit noter aussi que ces recherches, effectuées au moment de l'accès, passent à côté du but puisque les valeurs des protides sériques reprennent leur taux normal. Tout se passe comme si, à la faveur du choc, il se produisait au moment de la crise une véritable désensibilisation de l'organisme. Cette désensibilisation n'est que transitoire puisque nous voyons, dès la fin de la crise, l'équilibre protidique reprendre progressivement sa valeur antérieure.

GARIPUY et VALDIGUIÉ sont venus confirmer les travaux d'AUBRY, THIODET et RIBÈRE. Ils ont pratiqué un certain nombre de dosages sur des formes autres que celles rapportées par AUBRY et ses collaborateurs. Ils ont noté une valeur normale du quotient albumineux chez les malades en crise ou au décours immédiat de la crise, un rapport S/G chez des malades sensibilisés en période de calme, rapport qui est nettement supérieur à 2 chez six malades sur neuf cités. Chez un de ceux-ci, un asthme, le rapport qui était de 1,82 au moment d'une crise, passa à 2,54 huit jours après. Pour ces auteurs, « mieux que les test cliniques usuels, souvent insuffisants ou difficiles à appliquer, la variation du rapport S/G permettrait de savoir si un asthme, une migraine, etc., relèvent ou non d'un processus de sensibilisation ». Confirmant les idées d'AUBRY, THIODET et RIBÈRE, ces auteurs ajoutent : « Si l'élévation du rapport est caracté-

« ristique des états de sensibilisation, ces sujets se
« comportent donc, durant les périodes de calme
« situées entre les crises anaphylactoïdes, comme
« s'ils étaient l'objet d'une sensibilisation perma-
« nente ».

Si nous rapprochons les recherches effectuées par AUBRY, THIODET et RIBÈRE sur l'équilibre protidique dans les états anaphylactoïdes de celles faites par ces mêmes auteurs et relatées précédemment à propos des injections de sérum thérapeutique, nous voyons qu'il existe une concordance sensible dans les deux cas.

C'est ainsi qu'après l'injection première et durant la période qui correspond au temps de sensibilisation, l'équilibre protidique subit une hausse constante et progressive qui l'amène à des chiffres voisins de ceux trouvés pendant les périodes de calme des états anaphylactoïdes. Puis, pendant les jours qui précèdent l'apparition de la crise, le rapport baisse pour arriver à un minimum qui va se maintenir pendant la durée de la crise et qui est identique à celui atteint par l'équilibre protidique du sérum des malades en état d'accès anaphylactoïdes.

C'est pour ces faits qu'AUBRY, THIODET et RIBÈRE estiment qu'il existe des ressemblances frappantes entre les états anaphylactoïdes, les idiosyncrasies et la maladie sérique. Ces maladies diverses se traduisent, en tous cas, par un comportement absolument semblable de l'équilibre protidique. Etats

anaphylactoïdes ou états d'anaphylaxie, ces affections demandent, pour se manifester, une sensibilisation préalable. On retrouve toujours la cause déchaînante qui détermine la crise anaphylactique ou anaphylactoïde, que ce soit une injection, une ingestion, une inhalation.

Pour ces raisons, ce n'est pas trop s'avancer, semble-t-il, que de voir entre les états anaphylactoïdes et les états d'anaphylaxie, une simple différence de degré : tous deux ont une sensibilisation première à la base, mais tandis que la sensibilisation anaphylactique rétrocede après la crise, la sensibilisation anaphylactoïde est « permanente » puisque l'équilibre protidique qui l'objective reprend sa valeur première anormalement élevée après chaque accès.

Traitement des états
anaphylactoïdes

TRAITEMENT DES ETATS ANAPHYLACTOIDES

Ces affections si fréquentes en clinique humaine n'ont pas intéressé les chercheurs du seul point de vue doctrinal. On s'est efforcé d'y remédier par des thérapeutiques diverses et la multiplicité des méthodes proposées suffit à montrer que l'efficacité de nombre d'entre elles est inconstante.

Nous n'avons pas l'intention de reprendre ici toutes ces méthodes. Nous nous bornerons à les grouper et à souligner celles qui semblent avoir donné les meilleurs résultats dans les différentes variétés de la crise anaphylactique.

Les états anaphylactoides ayant pour cause une sensibilisation par un antigène, il est évident que la suppression de cette cause en ferait disparaître les effets. Cette méthode fort simple n'est réalisable que lorsque l'antigène est connu, lorsqu'il est unique et qu'il ne tient pas une place considérable dans la vie du malade. Bien souvent ces conditions sont irréalisables et il devient nécessaire de tenter la désensibilisation de l'organisme.

Les traitements proposés pour cela peuvent être scindés en deux groupes. Les premiers s'appliquent à prévenir le choc en réalisant une antianaphylaxie transitoire, une insensibilité temporaire. Les

seconds s'attachent à modifier de façon durable le milieu humoral, à transformer le « terrain propice » de WIDAL et ABRAMI en le rendant réfractaire aux manifestations anaphylactoïdes.

L'antianaphylaxie temporaire est obtenue en introduisant dans l'organisme, par injection, une dose de la substance sensibilisante nettement inférieure à la dose nocive. On immobilise ainsi l'anticorps et l'organisme pourra supporter une dose importante d'antigène. Cette skeptophylaxie peut être réalisée même si l'antigène n'est pas connu. Sachant qu'un organisme qui vient de subir un choc est incapable, dans les heures qui suivent, de faire un nouveau choc, on provoque un choc de très faible intensité, mettant ainsi l'organisme à l'abri de toute perturbation humorale.

C'est dans ce groupe de procédés que l'on doit ranger la méthode de BESREDKA. Par petits chocs répétés, cette méthode réalise une antianaphylaxie spécifique par injections progressivement croissantes, à dose infime, avant l'injection totale.

C'est bien ce que nous avons vu en rappelant les travaux d'AUBRY, THIODET et RIBÈRE, qui démontrent que cette injection de petites doses agit comme agent de choc désensibilisant.

Dans les cas d'anaphylaxie alimentaire, si l'antigène n'a pu être mis en évidence, on peut remplacer l'ingestion préalable des diverses protéines par une petite quantité d'albumines désintégrées au stade de peptone. Cette protéinothérapie prépran-

diale, à action encore mal connue, a donné des résultats concluants et garde la faveur de nombreux thérapeutes.

Les méthodes de modification humorale durable tentent de réaliser une désensibilisation de l'organisme. Cette désensibilisation peut être spécifique en partant de l'antigène causal. La méthode consiste à introduire à maintes reprises dans l'organisme, des petites doses de la substance sensibilisante.

Les travaux de SCHOFFIELD, FINKELSTEIN, LESNÉ, Ch. RICHET fils, Guy LAROCHE ont mis en valeur le procédé de désensibilisation spécifique par l'ingestion de doses croissantes. Cette méthode a surtout son utilité dans les cas d'anaphylaxie alimentaire ou dans la médication *per os*. La désensibilisation est lente et irrégulière et ne doit pas être interrompue pour arriver à un résultat.

PASTEUR VALLERY RADOT et HAGUENAUD ont réalisé la désensibilisation spécifique par cuti-réactions répétées. Cette méthode consiste à faire quotidiennement une cuti-réaction avec la protéine à laquelle le sujet est sensibilisé. Ce procédé exige un temps relativement long, plusieurs mois sans interruption, pour donner parfois de bons résultats.

Les Américains font d'une façon constante des injections dites désensibilisantes, par voie sous cutanée ou intra-dermique. Partant de doses très faibles de protéine ils les augmentent progressivement, à raison d'une ou deux injections par semaine sur

une période de plusieurs mois. Cette méthode, qui donne dans de nombreux cas de bons résultats, n'est pas sans danger et expose les sujets à des accidents parfois extrêmement graves.

A côté de ces méthodes dites spécifiques il existe des méthodes employées dans les états de choc en général et dénommées méthodes antichoc, à savoir : les ingestions ou injections d'hyposulfite de soude, de chlorure de calcium ou de bicarbonate de soude, méthodes fréquemment employées et dont l'efficacité n'est plus à démontrer.

WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD ont, les premiers, indiqué le rôle thérapeutique des injections de sérum humain dans les manifestations du choc. Depuis eux de très nombreux travaux ont été consacrés à cette question. L'usage de l'auto-hémothérapie et de l'autosérothérapie dans un but de désensibilisation durable est maintenant incontestablement admis.

Quel en est le mode d'action ? Les travaux de MOUTIER et RACHET tendent à prouver que ces méthodes agissent en provoquant une modification humorale. Il est probable que cette modification humorale est due à un choc qui se produit après l'injection puisque MOUTIER et RACHET, NICOLAS, SCHULMANN ont constaté dans la plupart des cas une crise hémoclasique des plus caractéristiques.

De plus, il est incontestable que certains malades, non améliorés par l'auto-hémothérapie le sont par l'auto-sérothérapie et que la première méthode n'est utilisée tout d'abord qu'en raison de sa plus grande facilité.

De ces faits il découle que c'est dans les composants du sérum sanguin qu'il faut rechercher les substances provocatrices de ce choc thérapeutique.

Or dans le chapitre consacré à l'immunité nous avons vu que si on ne peut identifier complètement globulines et anticorps, il n'en est pas moins vrai que celles-là servent de support à la réaction antigène anticorps. C'est donc, semble-t-il, à ces globulines que l'on peut attribuer ce pouvoir générateur de choc.

AUBRY, THIODET et RIBÉRE ont expérimenté ces faits sur un sujet présentant des crises colloïdoclasiques par ingestion de lait. Ils ont tout d'abord étudié les modifications de la formule sanguine et du taux des protides sériques au cours d'un choc par ingestion de lait. Puis, trois jours après, ils ont injecté dans le derme du sujet, ses globulines et ont repris les mêmes recherches sur la formule sanguine et sur les protides du sérum.

De ces expériences ils ont conclu que :

— La colloïdoclasie digestive se traduit par un déséquilibre protidique s'objectivant par une baisse des globulines et une augmentation du rapport albumine/globulines ;

— L'injection intradermique de globulines détermine un choc analogue au choc digestif et qu'il y a, entre les deux processus, des rapports étroits ;

— Le choc globuline détermine un déséquilibre protidique s'effectuant dans le même sens qu'au cours du choc digestif.

Ces expériences semblent bien établir que les globulines d'un sujet sensibilisé sont capables de provoquer un choc lorsqu'elles sont injectées à ce même sujet.

Continuant leurs expériences, ces auteurs injectèrent à un sujet non sensibilisé, ses propres globulines. Aucun choc ne se produisit. Ils injectèrent alors, des globulines extraites d'un sérum non sensibilisé, à un sujet en état de sensibilisation. Ici encore, ils n'obtinrent aucun résultat.

Ainsi, à la suite du contact du sérum avec la substance sensibilisante, les globulines de ce sérum subissent des modifications telles qu'elles sont susceptibles de prendre un caractère spécifique. Par quel mécanisme cette spécificité s'acquiert-elle ? Se produit-il une adsorption spécifique de la substance sensibilisante, une transformation moléculaire des globulines ? On ne peut répondre à ces questions que par des hypothèses.

Au début d'une thérapeutique, bien au point à l'heure actuelle, ces auteurs avaient préparé des solutions isotoniques de CO^2 globulines en partant du sérum d'un malade atteint d'urticaire. Une injection de 1 cm³ sous cutanée déclencha une crise d'urticaire extrêmement violente qui dura 15 jours.

Cet essai thérapeutique n'est-il pas une preuve de l'action primordiale des globulines comme générateur de choc ? Les accidents relatés au cours d'auto-hémothérapie et d'auto-sérothérapie, faites toujours avec de fortes doses de sang ou de sérum,

ne relèvent-ils pas de ce processus ? De plus, à côté des globulines, d'autres colloïdes pénètrent dans l'organisme, notamment la sérum albumine qui modifie l'équilibre protidique du sérum et augmente le taux de la sérine, résultat contraire à celui cherché.

Ce sont ces données qui ont conduit AUBRY, THIODET et RIBÈRE à envisager le moyen de désensibiliser un organisme par des injections répétées d'auto-globulines. Leurs travaux sur les modifications de l'équilibre protidique au cours des crises anaphylactiques et des crises anaphylactoïdes montrèrent la similitude qui existe entre ces deux états.

Le fait que la méthode des injections fractionnées met à l'abri des accidents de réinjection, la constatation qu'ils firent que chaque injection fractionnée s'accompagne d'un choc hématologiquement constatable qui confère, pour un temps très court sans doute, une immunité, amenèrent ces auteurs à penser que l'on pouvait arriver à une désensibilisation en provoquant, chez des sujets atteints d'affections anaphylactoïdes, des chocs successifs légers conférant l'immunité. C'est une application des petits chocs répétés de BESREDKA, mais basée sur une « auto-désensibilisation ».

C'est à l'urticaire qu'ils se sont d'abord attaqués. Dans cette affection, la méthode de PRAUSNITZ — KUSTNER est le plus souvent positive. Le sérum de ces malades contient donc un réactogène qui est susceptible de sensibiliser un sujet normal.

Ces auteurs pensèrent que ce réactogène pouvait déterminer chez le malade lui même, un choc anaphylactique. Ils ne conservèrent du sérum que les globulines qui, nous le savons, jouent un rôle primordial dans la sensibilisation et dans l'immunité.

Les résultats nettement satisfaisants qu'ils obtinrent dans l'urticaire engagèrent ces auteurs à essayer la même thérapeutique dans d'autres affections entrant dans le même cadre. C'est ainsi qu'ils obtinrent des résultats aussi brillants dans l'œdème de Quincke, moins réguliers, toutefois, dans l'asthme, la migraine, l'eczéma. Mais ces insuccès sont survenus toujours chez des malades insuffisamment étudiés, chez lesquels on ne pouvait affirmer qu'il s'agissait d'une forme anaphylactique de l'affection.

Quelle est la technique de leur méthode ?

Le sang est prélevé à une veine du pli du coude, de préférence le matin à jeun, ne serait-ce que pour éviter une trop grande opalescence du sérum. La quantité est d'ordre variable selon la quantité de solution de globulines dont on a besoin. Le sérum de ce sang est prélevé selon la technique habituelle, puis on le centrifuge longuement pour le débarrasser complètement des éléments figurés qui auraient pu y rester en suspension.

Les globulines sont alors obtenues suivant la technique classique de précipitation par l'anhydride carbonique :

Le sérum est dilué par 30 fois son volume d'eau

distillée. On fait passer un courant de CO^2 , bulle à bulle, pendant vingt minutes. On obtient un précipité = les CO^2 globulines = que l'on recueille par centrifugation. Ces CO^2 globulines sont ensuite mises en suspension dans un volume de sérum physiologique, égal au volume initial du sérum. Cette suspension est répartie en ampoules de $1/2 \text{ cm}^3$ et ces ampoules sont tyndallisées à 40 — 45 degrés. Il est inutile de préciser que tout l'appareillage a été, au préalable, soigneusement stérilisé.

L'injection de cette solution doit être faite dans le derme, sur la face antérieure du bras par exemple. La dose employée est de $2/10$ à $3/10$ de cm^3 . Ces injections doivent être faites tous les jours, pendant une durée variable suivant les résultats, mais en moyenne pendant une quinzaine de jours.

L'intra-dermo-réaction n'est nullement douloureuse et ne s'accompagne d'aucun accident d'aucune sorte. Notons cependant une réaction locale inflammatoire chez certains sujets. Dans tous les autres cas elle détermine localement une papule ortiée typique.

Dans le même temps l'étude hématologique et la recherche de l'équilibre protidique mettent en évidence la production d'un choc du type anaphylactique.

Après une série d'injections, ces manifestations intimes du choc s'atténuent tandis que le malade se désensibilise et, assez rapidement, toute manifestation anaphylactique disparaît.

A l'appui de ces faits, nous allons rapporter un certain nombre d'observations qu'ont bien voulu nous confier les expérimentateurs et choisies parmi les plus typiques.

Observations

© 2023 The Author. All rights reserved.

OBSERVATIONS

a) Urticaire

OBSERVATION I

Mme VIC..., 55 ans, souffre depuis dix ans d'urticaire en rapport avec son régime alimentaire. Le poisson, les conserves, le gibier et surtout le poulet ou simplement le jus de poulet déterminent des crises ortiées violentes qui s'accompagnent parfois d'oedème de la face et des muqueuses, oedème laryngé donnant à la crise un caractère de haute gravité. L'injection intramusculaire d'adrénaline réussit généralement à atténuer et à raccourcir les crises. Mais aucun des traitements auxquels s'est soumise la malade n'a pu les faire disparaître.

Les injections intradermiques d'auto-globulines sont pratiquées pendant six jours. Le poisson, les conserves sont bien supportés. Enhardie par ce premier succès la malade tente de manger du poulet. Aussitôt elle est recouverte de plaques ortiées confluentes.

On reprend alors les injections intradermiques. A la douzième la désensibilisation est complète. L'urticaire ne s'est plus manifestée, bien qu'aucune restriction ne soit apportée à l'alimentation et cela depuis deux ans.

OBSERVATION II

G. GIUD..., garçonnet de 10 ans. Depuis l'âge de quatre ans il présente de l'urticaire d'origine alimentaire; de nombreux aliments sont responsables des crises : les oeufs, le poisson, la viande quelle que soit sa nature, quelle que soit sa préparation. Les légumes eux-mêmes, s'ils sont frits déterminent des crises violentes. Cet enfant est réduit à une alimentation très restreinte, dont les légumes verts bouillis et les pâtes constituent l'essentiel. Aussi présente-t-il un mauvais état général; il est maigre, anémié, peu développé et a la corpulence d'un enfant de sept ans au plus.

Les injections sont commencées le 23 octobre 1935. le 1^{er} Novembre, à la huitième injection, ce petit malade peut, sans inconvénient, manger un beefsteak. Encouragée, la maman lui donne le lendemain du gibier, le surlendemain des œufs et du poisson. La série de douze injections est terminée. Cet enfant, revu une année après, est en parfait état de santé et n'a plus jamais représenté de crise. Sans nouvelles de lui depuis cette date, on peut supposer que l'urticaire n'est plus reparue puisque l'enfant n'est pas revenu se soumettre à une thérapeutique qui avait fait ses preuves.

OBSERVATION III

Melle LAG..., jeune fille de 22 ans. Depuis trois mois, sans cause apparente et sans qu'elle ait jamais présenté aucune dermatose, elle voit survenir tous les jours des crises d'urticaire. Ce furent tout d'abord quelques éléments isolés. Mais bientôt ils se firent très nombreux sous forme de placards étendus, confluents, réalisant l'urticaire géante.

Tous les aliments furent accusés successivement d'être responsables des crises. Leur suppression de l'alimentation ne les fit pas disparaître. Puis l'émotion joua son rôle et il fut bien établi qu'elle était à l'origine de certaines crises.

Différents traitements avaient été tentés en vain lorsque cette jeune fille vint nous trouver au mois de Novembre 1935.

Son équilibre protidique était le suivant :

Protides totaux	63 gr. 65
Sérum-albumine	52 gr. 37
Globulines	11 gr. 28
Rapport S/G	4, 64

Les injections sont immédiatement commencées. Après la 5^{me} l'alimentation normale est reprise, toutefois la malade évite le poisson et la charcuterie. Après la 8^{me} injection elle ne supprime plus aucun aliment. Les premiers jours on voyait apparaître quelques éléments ortiés. Les jours suivants il n'y a plus aucune manifestation urticarienne. L'alimentation ne détermine plus aucun accident pas plus que l'émotion.

Après la 12^{me} injection le dosage des protides sanguins donne les résultats suivants :

Protides totaux	74 gr. 85
Sérum abumine	51 gr. 18
Globulines	23 gr. 67
Rapport S/G	2, 16

Nous voyons souvent cette jeune fille qui, très fidèle à sa promesse, vient régulièrement nous tenir au courant de son état. Depuis fin Novembre 1935 elle n'a plus présenté de crise urticarienne.

OBSERVATION IV

M. LHO..., masseur, 50 ans. Il se plaint de poussées d'urticaire qui sont apparues depuis plusieurs mois et dont il ne peut indiquer la cause de façon précise. Il lui semble bien qu'il faut la rechercher dans l'alimentation. Souvent le poisson et les conserves ont déterminé des éruptions, mais d'autres fois ils sont bien tolérés.

Cette urticaire, à vrai dire, est discrète mais elle suffit néanmoins à gêner considérablement cet homme qui, par ailleurs, présente une grande excitabilité nerveuse.

Avant le traitement l'équilibre protidique est le suivant :

Protides totaux.....	87 gr. 10
Sérum albumine	64 gr. 12
Globulines	22 gr. 98
Rapport S/G	2, 78

Les injections font disparaître rapidement les éruptions. Après la douzième il n'y a plus aucune manifestation d'urticaire.

OBSERVATION V

M. STEPH..., est un homme robuste de 40 ans qui, il y a cinq ans, présenta une crise d'urticaire qui dura deux jours. Puis tout rentra dans l'ordre. Mais peu de temps après une nouvelle crise se produisit, puis une autre et les crises devinrent de plus en plus fréquentes, de plus en plus violentes, et se reproduisirent chaque jour. Dans l'alimentation tout peut être incriminé. Mais il ne s'agit pas seulement d'urticaire digestive; c'est aussi une urticaire à l'effort, une urticaire au choc. Ce malade fait-il une course rapide, il est couvert de plaques ortiées. Lui serre-t-on la main énergiquement, elle

se couvre de larges placards. Reste-t-il appuyé un instant contre un mur, contre le montant d'une porte, le heurte-t-on un peu violemment, aussitôt se produisent des plaques œdémateuses rouges et purigineuses à l'extrême. Et ces éléments d'étendue imposante accompagnent une éruption plus discrète quant à l'importance des plaques ortiées, mais généralisée à tout le corps.

Cette urticaire géante est devenue, pour ce malade, une véritable infirmité. Jamais elle ne disparaît complètement. Elle s'atténue seulement parfois et reprend avec intensité au moindre écart d'un régime sévère.

L'état général s'en ressent. On note un fort amaigrissement, de l'anémie (3.250.000 globules rouges) et des troubles du caractère de type mélancolique.

Tous les traitements ont été tentés lorsque ce malade vient nous trouver au mois de juin 1935. Après quelques injections l'urticaire à l'effort et au choc disparaît complètement.

Dès la 7^e piqûre le malade élargit son régime, il mange un œuf tous les matins, peut boire du vin et du café qui déterminaient chez lui des crises violentes et qu'il avait supprimés depuis plusieurs mois.

A la 12^e piqûre la guérison est à peu près complète. Il se produit parfois, après des excès alimentaires (gibier, charcuterie, crustacés) de petits éléments érythémateux au nombre de 3 ou 4 et localisés de préférence au niveau des bras. Mais le malade n'y prend pas garde.

Une nouvelle série de piqûres faite en octobre de la même année n'a amené aucun changement.

M. STEPH..., est revu souvent. Il a repris un excellent état général, sa bonne humeur est revenue. Il ne conserve de son urticaire qu'un mauvais souvenir.

L'équilibre protidique n'a pu être établi avant le traitement. Après 14 injections il est le suivant :

Protides totaux	82 gr. 75
Sérum albumine	53 gr. 26
Globulines	29 gr. 49
Rapport S/G	1, 80

OBSERVATION VI

M. LOP..., 50 ans, ouvrier agricole, présente à son entrée à l'hôpital dans le service du Professeur AUBRY, le 25 novembre 1935, des crises d'urticaire dont le début remonte à trois ans. Il a présenté à cette époque des crises douloureuses épigastriques qui ont été attribuées à un processus ulcéreux de l'estomac. Il a dès ce moment été mis à un régime sévère, le lait et les pâtes faisant le fond de son alimentation. C'est vers cette époque qu'apparaissent les premières manifestations de son urticaire. Crises discrète au début, se produisant tous les dix à quinze jours, puis plus violentes et plus fréquentes. Au moment de son entrée à l'hôpital il présente des crises bi-quotidiennes, survenant à heures à peu près régulières, le matin vers 10 heures et la nuit vers 22 heures. Le sommeil est rendu impossible. Le malade a déperí et présente un très mauvais état général.

Le dosage des protides sériques est fait le 2 décembre.

Protides totaux	88 gr. 55
Sérum albumine	62 gr. 67
Globulines	25 gr. 88
Rapport S/G	2, 42

Les injections sont commencées le 9 décembre. Dans la nuit du 10 il ne se produit pas de crise. Après la 5^e injection l'alimentation normale peut être reprise sans provoquer d'é-

ruption. A ce moment le dosage des protides est de nouveau pratiqué. Il y a peu de modification dans le rapport :

Protides totaux	78 gr. 25
Sérum albumine	54 gr. 80
Globulines	23 gr. 36
Rapport S/G	2, 34

Le traitement est poursuivi pendant 18 jours. Le malade sollicite son départ et il quitte l'hôpital sans donner le temps de refaire un équilibre protidique. Toutefois, le malade ne perd pas le contact avec le service et donne fréquemment de ses nouvelles. Il ne présente plus d'urticaire, a repris une vie normale, cependant, de temps en temps, vers 22 heures, il a de petites poussées de prurit sans éruption et de courte durée.

OBSERVATION VII

Roger LEB..., garçonnet de 9 ans. Depuis l'âge de cinq ans il fait des crises d'urticaire alimentaire et émotive. Les œufs, les crèmes, les pâtisseries, le chocolat surtout déterminent des crises ortiées violentes et prolongées. Les réprimandes de ses parents, de ses professeurs suffisent à déclencher l'éruption. Les éléments sont importants, de l'étendue d'une pièce de cinq francs, rouge foncé, centrés d'une papule blanchâtre, très surélevés, durs prurigineux. Ils se produisent sur tout le corps et, au cours d'une crise, on a pu en compter une trentaine sur les bras et les jambes.

L'équilibre protidique pratiqué à ce moment, 20 décembre 1935, donne des résultats qui semblent paradoxaux.

Protides totaux	81 gr. 60
sérum albumine	49 gr. 94
Globuline	31 gr. 66
Rapport S/G	1, 57

Mais le prélèvement de sang a été fait en pleine crise et nous savons qu'au moment de la crise on note une élévation du taux des globulines entraînant un abaissement du rapport S/G. De plus cet équilibre est très différent chez l'enfant de ce qu'il est chez l'adulte. Le rapport est très abaissé chez le nourrisson et les différents auteurs consultés à ce sujet ne donnent pas de chiffres établissant les normales des protides sanguins chez l'enfant, aux différents âges.

Pour ces raisons il ne doit pas être tenu compte du dosage exprimé ci-dessus.

Le traitement est commencé le 22 décembre 1935. A la Noël, l'enfant peut faire un repas normal et manger gâteaux et bonbons au chocolat.

Les injections sont régulièrement poursuivies. L'urticaire alimentaire ne fait plus que des apparitions très discrètes et très espacées. L'urticaire émotive a complètement disparu.

Les injections suspendues après un traitement de 18 jours, ont été reprises quinze jours plus tard, l'enfant ayant présenté un petit élément éruptif de l'étendue d'une pièce de 50 centimes au niveau du coude. Depuis l'enfant, revu très souvent, ne présente plus de manifestations urticariennes, alors qu'il prend du chocolat tous les jours à son petit déjeuner et à son goûter.

OBSERVATION VIII

Madame FE..., 27 ans, fait des crises d'urticaire alimentaire depuis de nombreuses années. Le poisson, le gibier, les conserves sont les aliments les plus toxiques.

Après la 6^e injection, un repas composé de langouste et de conserves ne détermine plus d'éruption. Le traitement est poursuivi pendant vingt jours. Durant cette période, une

légère poussée d'urticaire s'est produite après ingestion de foie gras. Ce fut la dernière manifestation.

OBSERVATION IX

R. NEM..., garçonnet de 8 ans, fait de l'urticaire depuis l'âge de 4 ans. Les crises se produisent après ingestion de poissons, crustacés surtout, d'œuf, de chocolat, de crème aux œufs.

Après la 5^e injection, le petit garçon peut, sans inconvénient, manger du chocolat. Le lendemain il mange des crevettes, des œufs. Mais la crème déclenche une crise d'urticaire ; moins violente qu'à l'ordinaire, quoique encors très étendue comme éruption, elle est de durée moins longue.

Le traitement est poursuivi pendant quinze jours. L'alimentation ne subit plus alors aucune restriction. L'urticaire n'est plus reparue.

OBSERVATION X

Madame VAYS..., 52 ans, présente de l'urticaire depuis deux ans. Survenue sans cause apparente, elle atteint une intensité et une fréquence considérables. C'est une véritable urticaire géante qui se produit par crises nombreuses, de 15 à 20 dans la même journée. Depuis quelques mois la malade se nourrit de légumes verts et de fruits, sans que pour cela les crises soient sensiblement atténuées.

Le 10 août 1936, le traitement est institué. A la 2^e injection, la malade n'a que deux petites crises après chacun des repas. Après la 4^e injection l'urticaire a disparu. L'alimen-

tation normale est alors reprise. Après 15 jours de traitement, la malade quitte l'hôpital, incomplètement guérie mais considérablement améliorée. Cette malade qui a été revue récemment, fait encore de temps en temps, après certains repas, de petites poussées d'urticaire de 5 à 6 éléments punctiformes qui disparaissent rapidement.

b) Œdème de Quincke

OBSERVATION I

Madame G..., 40 ans, présente depuis plusieurs années après chaque repas, un œdème des lèvres et des paupières. Certains aliments accentuent les troubles d'une façon particulière, notamment les œufs, les champignons et les choux-fleurs. Ces poussées d'œdème s'accompagnent parfois d'urticaire.

Les injections intradermiques sont suivies très irrégulièrement au début, par suite de l'indocilité de la malade. Néanmoins, on note une amélioration certaine. Après 12 injections les crises d'œdème ne se produisent qu'après les repas dans lesquels entrent les aliments cités plus haut.

Ce premier résultat encourage la malade incrédule qui, quotidiennement, vient demander sa piqûre. Six nouvelles injections sont alors pratiquées. Il n'y a plus d'œdème quel que soit le régime alimentaire suivi.

OBSERVATION II

Mlle SAUD..., 30 ans, présente, depuis de nombreuses

années, un œdème important de la lèvre supérieure après chaque repas. Elle suit cependant un régime sévère : son alimentation se compose de pâtes, légumes verts, fruits, car si elle mange du poisson, de la viande et surtout du poulet, son œdème augmente dans de grandes proportions, s'accompagne de céphalées et d'une fatigue extrême.

Le 6 novembre 1935, l'équilibre protidique établi donne les chiffres suivants :

Protides totaux.....	75 gr. 00
Sérum albumine	50 gr. 95
Globulines	22 gr. 05
Rapport S/G	2, 31

Une série de 12 injections intradermiques est pratiquée au rythme d'une piqûre par jour à partir du 10 novembre.

Dès les premières injections l'œdème est moins important. Après la 6^e le poulet ne détermine plus qu'une manifestation légère. Actuellement tout est rentré dans l'ordre, la malade ne suit plus de régime spécial.

Après le traitement, le dosage des protides sanguins donnait comme chiffres :

Protides totaux	80 gr. 20
Sérum albumine	51 gr. 10
Globulines	29 gr. 10
Rapport S/G	1, 75

OBSERVATION III

M.SYL..., 28 ans, mécanicien, fait depuis plus de deux ans, des crises d'œdème localisé au front. Le périoste du frontal participe à cet œdème. Aucune cause apparente ne peut être retenue. Les crises sont fréquentes, se répétant toutes les semaines environ. Aucune médication n'a donné de succès.

Après la 2^e injection d'auto-globulines, une crise plus violente que les précédentes est déclenchée qui dure 48 heures. Ce sera la dernière. 18 injections sont pratiquées.

Le traitement a cessé depuis 16 mois, le malade n'a plus eu aucun accident.

OBSERVATION IV

M. FER..., 30 ans, garçon de café, présente depuis 4 ans, des crises d'œdème localisé aux lèvres et aux paupières. Assez fréquentes, elles se produisent surtout par séries et se renouvellent alors quotidiennement pendant une huitaine de jours. L'origine alimentaire de ces crises semble certaine, car c'est généralement après des excès qu'elles surviennent. Mais aucun aliment ne peut être mis en cause particulièrement.

Chez ce malade, tous les traitements tentés ont échoué.

Seize injections ont été pratiquées. Depuis dix mois les crises d'œdème ne se sont plus produites.

c) *Asthme*

OBSERVATION I

Jeannine BAR..., fillette de 11 ans. Atteinte d'asthme depuis cinq ans. Le début a été brutal, par un syndrome de bronchite capillaire suivi bientôt de crises d'asthme. Ces crises, d'abord espacées, se sont répétées plus fréquentes, plus violentes. D'abord nocturnes, elles se produisirent ensuite dans la journée, à l'occasion de la moindre fatigue.

Tous les traitements tentés n'ont donné aucun résultat. La petite malade est une infirme, clouée sur sa chaise toute la journée, attendant la crise qu'elle redoute tant. Elle ne va pas en classe, ne peut se livrer à aucun jeu. Elle présente un état général lamentable : amaigrissement, anémie.

Le traitement intradermique d'auto-globulines est commencé au mois de juillet 1936. Dès les premières injections, les crises nocturnes diminuent d'intensité. A la 6^e, elles disparaissent. La petite malade ne présente plus que de la dyspnée d'effort. Après 12 injections, il n'y a plus de crises d'asthme. L'état général est très amélioré.

Le 15 août se produit une crise nocturne, mais moins violente et moins longue que celles qui existaient avant le traitement. Elle ne dure qu'une demi-heure. Durant le mois de septembre on note trois petites crises d'une dizaine de minutes.

Une nouvelle série de piqûres est faite au mois d'octobre. Les crises ne se reproduisent plus jusqu'au mois de janvier. A cette époque il y a de nouveau quelques troubles dyspnéiques, mais sans crises franches. A l'heure actuelle l'état général est excellent. L'enfant n'a pas manqué une classe durant toute la dernière année scolaire.

OBSERVATION II

Madame DELL..., 36 ans, fait des crises d'asthme depuis six ans. Ces troubles ont débuté après un accouchement. Les crises se reproduisent d'une façon régulière au moment des règles. Elles sont, de plus, favorisées par l'air marin et les bains de mer déterminent des accès dans les heures qui suivent.

C'est au mois d'août 1936, après un accès d'une intensité

particulièrement violente, que cette malade vient consulter.

Dès les premières injections, il lui est permis de loger au bord de la mer. A la cinquième, elle tente de prendre un bain de mer et il ne se produit pas d'accident. Elle continue à se baigner tous les jours.

La série de 12 injections est terminée quelques jours avant la période menstruelle. Les règles ne déterminent pas de crise d'asthme. Mais, au mois d'octobre, à l'occasion des menstrues, une crise d'asthme violente éclate dans la nuit, nécessitant deux piqûres d'évamine.

Depuis cette époque, l'asthme ne s'est plus manifesté. Durant l'hiver 1936, cette malade a fait un épisode grippal avec manifestation pulmonaires sérieuses, sans crises asthmiques.

OBSERVATION IIII

Marguerite CHUL..., fillette de 8 ans, présente des crises d'asthme depuis octobre 1933. Ces crises se produisaient, à cette époque, toutes les nuits. Après une période de détente, elles reprennent en janvier 1934 et se reproduisent à l'occasion d'un refroidissement. La moindre bronchite déclenche des accès d'une violence extrême. Cet état dure encore lorsque l'on examine la fillette le 3 décembre 1935.

A cette époque, le dosage des protides sériques, fait en dehors d'une crise donne :

Protides totaux.....	80 gr. 74
Sérum albumine	62 gr. 11
Globulines.....	18 gr. 63
Rapport S/G	3,35

Les piqûres sont commencées le 5 décembre. Dès la

7^e, les crises d'asthme ont complètement disparu. Le nombre d'injections intradermiques est porté à 18. Entre temps l'enfant a fait une bronchite qui n'a pas déterminé d'accès.

Depuis 18 mois, aucune crise d'asthme ne s'est reproduite.

OBSERVATION IV

M. LILL... 35 ans, est entré à l'hôpital pour asthme. Il présente un mauvais état général. Les crises sont répétées, violentes et depuis plusieurs mois il reçoit une piqûre d'adrénaline tous les soirs :

Le 18 septembre 1936, le dosage des protides sériques est pratiqué :

Protides totaux.....	82 gr. 32
Sérum albumine	55 gr. 90
Globuline	26 gr. 42
Rapport S/G.	2,1

On pratique dès les premiers jours, des injections de globulines provenant d'un asthmatique guéri. Les résultats sont peu sensibles.

Après 8 injections, on commence avec les propres globulines du malade. Dès les premières piqûres l'amélioration se fait sentir. Après 22 injections, la guérison est complète. Les crises d'asthme nocturnes ont disparu les premières. Une certaine dyspnée à l'effort a persisté plus longtemps pour céder à son tour, tandis que l'état général s'améliorait grandement.

L'équilibre protidique après le traitement est le suivant :

Protides totaux.....	78 gr. 50
Sérum albumine	50 gr. 34

Globulines	28 gr. 16
Rapport S/G	1,7

OBSERVATION V

M. X... est en traitement à l'hôpital pour asthme depuis plusieurs mois.

Il présente des crises nocturnes fréquentes, au nombre de quatre ou cinq par semaine. Ces crises, violentes, réclament l'adrénaline et l'évartmine. Divers traitements ont été tentés chez le malade, sans donner de résultat.

Au mois d'octobre, on commence les injections de globuline. A la 7^e piqûre l'amélioration est très sensible. Les crises s'espacent, pour disparaître complètement.

On fait une série de 12 injections.

Le 15 novembre le malade sort de l'hôpital, semblant guéri, en emportant 12 ampoules pour reprendre son traitement si le besoin s'en fait sentir.

Depuis cette époque et malgré ses promesses, le malade n'a pas donné de ses nouvelles. Chez ce malade, les protides sériques n'ont pu être dosés qu'après traitement :

Protides totaux	76 gr. 22
Sérum albumine	42 gr. 06
Globulines	34 gr. 16
Rapport S/G.	1,2

OBSERVATION VI

Madame BERG... 57 ans, est atteinte d'asthme depuis

une vingtaine d'années. Les nuits sont pour elle extrêmement pénibles. Elle dort dans la position assise. Elle est régulièrement réveillée vers deux heures du matin par des crises dyspnéiques violentes. Le jour elle est essouffée au moindre effort.

Cette malade impotente a essayé bon nombre de traitements aussi est-elle très sceptique quant aux résultats de cette nouvelle thérapeutique. »

C'est au mois d'octobre 1936 que le traitement est entrepris. Dès la troisième piqûre un mieux sensible se fait sentir. Les nuits ne sont plus coupées par les crises.

Le traitement est poussé jusqu'à dix-huit piqûres. Il n'y a plus de crises d'asthme, la dyspnée à l'effort a disparu.

Madame BERG... a repris une activité qu'elle ne connaissait plus depuis longtemps. Tout récemment, son mari a confirmé le maintien de cette amélioration.

d) Migraines

OBSERVATION I

M. Su... 52 ans, est sujet à de violentes migraines depuis plusieurs années. Il y a quelques mois, les crises sont devenues plus fréquentes. Les repas, généralement composés de viande grillée, légumes verts sans assaisonnement, fruit, le tout en petite quantité, sont suivis de crises durant de 12 à 15 heures. La dernière remonte au 1^{er} décembre 1936. Elle s'est accompagnée de vomissements. L'état général est mauvais, gros amaigrissement.

Le 3 décembre, un dosage pratiqué donne :

Protides totaux.....	78 gr. 50
Sérum albumine	53 gr. 29
Globuline	25 gr. 21
Rapport S/G.....	2,11

La première piqûre est faite le 9 décembre et on les continue les jours suivants. Dès la troisième, les repas sont plus copieux, composés d'aliments interdits jusqu'alors, tels que poisson, mayonnaise, pâtes, riz, charcuterie.

La migraine se manifeste encore le 5^e jour, après un repas assez copieux, mais elle est très légère et dure peu.

A partir de la 6^e piqûre il n'y a plus d'accès migraineux. A ce moment se produit un épisode aigu pleuropulmonaire, sans épanchement, qui évolue en une huitaine de jours avec des températures variant de 39 à 40 degrés.

Le traitement est poursuivi malgré cet accident ; les migraines ne se sont plus reproduites.

L'état général est très amélioré. Le poids a augmenté de quatre kilos. En fin de traitement le dosage donne :

Protides totaux.....	80 gr. 88
Sérum albumine	52 gr. 21
Globulines	28 gr. 67
Rapport S/G.....	1,79

Huit jours après on a :

Protides totaux.....	79 gr. 95
Sérum albumine	50 gr. 65
Globulines	29 gr. 30
Rapport S/G.	1,70

OBSERVATION II

Madame DUR., 21 ans, est atteinte de crises migraineuses avec vomissements qui la fatiguent beaucoup. Le début des troubles remonte à trois ans. Les crises durent de 3 à 7 jours et l'intervalle qui les sépare à une durée qui varie de 4 à 15 jours.

La malade a supprimé de son alimentation tous les aliments qui lui paraissaient être responsables des crises. Elle a remarqué aussi que les bains lui causent des démangeaisons diffuses, accompagnées de rares éléments urticariens.

Les injections de globuline suppriment rapidement la migraine et les troubles digestifs qui l'accompagnent. Les démangeaisons sont plus rebelles, mais après la 15^e piqûre, la malade ne présente plus d'accidents.

Trois mois après la fin du traitement, les crises de migraine réapparaissent. Le traitement est repris dans les mêmes conditions, avec un résultat aussi satisfaisant que la première fois. Depuis huit mois la malade n'a plus de crises.

OBSERVATION III

Madame CA... 40 ans, présente des crises de migraine depuis l'âge de 25 ans. Ces crises, excessivement violentes, s'accompagnent de vomissements et de troubles de la vision, tels que amblyopie, photophobie. Elles se reproduisent à l'occasion de fatigues, même minimes : visite de magasins, voyages, et s'exacerbent à l'approche des menstrues.

Tous les traitements habituels ont échoué. Un régime alimentaire sévère n'influence ni le rythme ni l'intensité des migraines.

Dix injections d'autoglobulinothérapie font disparaître entièrement les migraines. La malade peut entreprendre un voyage d'un mois en automobile et en chemin de fer dans le Sud algérien sans présenter de migraine.

Depuis le traitement les règles sont revenues deux fois sans provoquer de crise.

A signaler qu'à chaque injection de globulines se produit une réaction locale très violente du type inflammatoire : rougeur, chaleur, douleur.

e) Rhume des foins

MADAME BON... est atteinte de rhume des foins depuis plusieurs années. Il se manifeste par des crises d'éternuement très violentes qui se produisent tous les matins et souvent, plusieurs fois dans la journée.

Les injections intradermiques donnent un résultat rapide. Dès la 4^e, il n'y a plus qu'un éternuement au réveil. Il persistera jusqu'à la fin du traitement.

La guérison ne remonte qu'à quatre mois et ne permet pas de préjuger si elle est définitive.

f) Idiosyncrasie médicamenteuse

Mlle COL... 19 ans, a remarqué que chaque fois qu'elle prend un comprimé d'aspirine, elle présente un œdème des lèvres, des paupières et, parfois, de la glotte. Nous avons pu constater l'exactitude de ces faits.

Le dosage des protides sériques avant traitement a donné :

Protides totaux.....	73 gr. 45
Sérum albumine	53 gr. 81
Globulines	19 gr. 64
Rapport S/G.	2,74

Une série de 12 injections de globulines est pratiquée. Puis nous faisons prendre à cette jeune fille, un comprimé d'aspirine qui ne détermine aucun accident.

A la fin du traitement, les résultats du dosage étaient :

Protides totaux.....	84 gr. 15
Sérum albumine	52 gr. 03
Globulines	32 gr. 12
Rapport S/G.	1,62

Ces faits remontent à 10 mois. Depuis, cette personne a eu l'occasion de prendre souvent de l'aspirine. Les manifestations antérieures ne se sont pas reproduites. On n'observe plus de variation importante du rapport S/G. C: rapport s'établit, pour une même quantité d'aspirine, à 1,87 avant l'absorption et 1,70 après.

Nous venons de rapporter vingt-cinq observations de malades traités par la méthode d'injection intradermique d'auto-globulines d'AUBRY, THIODET et RIBÈRE. Dix cas d'urticaire récidivante, quatre cas d'œdème de Quincke, six cas d'asthme, trois cas de migraines, un cas de rhume des foins et un cas d'idiosyncrasie médicamenteuse ont été nettement améliorés. Nous n'osons parler de guérison définitive en raison du recul insuffisant : le traitement le plus ancien ne remonte qu'à trois ans environ.

Il faut retenir, cependant, que tous ces malades avaient essayé de nombreuses thérapeutiques et qu'aucune d'entre elles n'avait donné de résultats comparables à ceux obtenus par l'autoglobulinothérapie.

Ce traitement prend un intérêt considérable par le fait qu'il apporte des modifications importantes à l'équilibre des protides sériques.

Pour des raisons matérielles et malgré leur désir, les auteurs n'ont pu pratiquer, chez tous les malades, le dosage de ces protides avant et après le traitement. Cependant lorsqu'il a pu être pratiqué, on voit les mêmes faits se reproduire avec une régularité remarquable. Le rapport S/G, élevé avant le traitement et dépassant toujours largement le chiffre 2, s'abaisse après l'injection pour atteindre un chiffre plus conforme à la moyenne normale qui est, comme nous savons, de 1, 6.

Dans l'observation III du groupe des urticaires, le rapport S/G est passé de 4,64 à 2,16. Dans l'observation suivante il est passé de 2,78 à 1,41.

Dans l'observation II du groupe des œdèmes de Quincke ce rapport, égal à 2,31 avant le traitement, s'est abaissé à 1,75 après le traitement.

Dans l'observation IV du groupe des asthmes, de 2,1 le rapport est passé à 1,7.

Dans un cas de migraine, nous le voyons descendre de 2,11 à 1,79 à la fin du traitement et à 1,70 huit jours après.

Enfin, dans le cas d'idiosyncrasie à l'aspirine l'équilibre est passé de 2,74 à 1,62 et il semble être arrivé à se stabiliser puisque nous le voyons osciller entre 1,87 et 1,70 à la suite d'absorption d'aspirine.

Les injections intradermiques de globulines modifient donc le taux des protides sériques dans le sens d'une augmentation des globulines. La sérum albumine subit des variations moins nettes, en sens inverse. Il y a un retour du rapport vers la valeur normale.

Ces observations ont l'importance d'une expérience.

Les malades en état de trouble humoral propice au choc présentent un déséquilibre protidique avec augmentation du rapport S/G. Le traitement par l'autoglobulinothérapie rétablit l'équilibre et ramène le rapport vers un chiffre normal.

A ce moment, l'état d'instabilité des colloïdes sériques n'existe plus, et ainsi disparaît cet élément

essentiel, ce « terrain propice » indispensable pour que se produisent les accidents de choc au rang desquels on place les crises d'urticaire, d'œdème, d'asthme, de migraine,...

Le rapport S/G semble donc bien être la pierre de touche de ces affections, tant au point de vue sensibilisation que désensibilisation.

C'est pourquoi on devra toujours pratiquer un équilibre protidique du sérum au moment du prélèvement, qui permettra de préjuger du résultat du traitement. Cet équilibre pourra être établi de nouveau en fin de traitement, pour en confirmer les résultats.

A la fin de ce travail, il nous semble utile d'essayer de rechercher comment se produit le choc dans les états anaphylactoïdes.

Nous n'avons pas la prétention d'apporter des idées nouvelles et définitives sur cette question. Nous ne ferons que mentionner les hypothèses qui se sont fait jour dans notre esprit au cours de l'étude de l'anaphylaxie et des états anaphylactoïdes.

Nous avons, dans ce travail, particulièrement insisté sur le rôle primordial que jouent les globulines dans les réactions d'immunité et d'anaphylaxie. Nous avons cité nombre d'auteurs dont les travaux et les publications ont prouvé l'importance de cette fraction protidique du sérum. Certains même, ont voulu identifier globulines et anticorps. C'est, semble-t-il, vouloir pousser trop loin les relations qui existent entre ces substances.

Dans une expérience récente, MACHEBŒUF, BASSET et leurs élèves ont effectué des recherches sur les différentes fractions des protéines, grâce aux ultra pressions : les antitoxines diphtériques et tétaniques ne sont pas détruites, même lorsque la pression a été suffisante pour coaguler les globulines. Cette expérience tend à prouver qu'il n'y a pas identité entre anticorps et globulines. Mais on peut admettre que les globulines servent de support à l'anticorps et à la substance sensibilisante. Il n'y a pas absorption intime, intégration dans la globu-

line, mais dépôt en surface, adsorption. Or nous savons que les globulines ont un poids moléculaire très élevé, d'où une très grande surface permettant cette adsorption.

Si l'on retient que les globulines font partie de cette série de substances dénommées colloïdes, instables par définition et que, de tous ces colloïdes, les globulines sont les plus instables parce que de poids moléculaire très élevé, on peut prévoir que cette simple adsorption provoquera des transformations dans la structure de ces corps.

Etudiant les modifications des albumines du sérum au cours du choc, JOLTRAIN remarqua que lorsque l'on place dans l'eau distillée, un filtre contenant du sérum on peut, au bout de quelques heures par la réaction du biuret, déceler la présence de substances albuminoïdes dans cette eau distillée. Lorsqu'on fait cette expérience avec un sérum normal ou avec le sérum d'un malade, prélevé avant l'apparition du choc elle est toujours négative ; autrement dit, il n'y a dans le sérum normal, aucune albumine filtrable, tandis qu'il en existe d'une façon toute passagère au cours de la crise hémoclasique.

Nous ne croyons pas cette expérience suffisamment concluante, attendu que la réaction du biuret n'est pas une réaction spécifique des albuminoïdes et peut être due, dans le cas présent, à d'autres substances filtrables apparues au cours du choc. Néanmoins, cette hypothèse de JOLTRAIN montre bien qu'il n'est pas paradoxal de penser à une trans-

formation des globulines du fait de la sensibilisation.

KOPACZEWSKI et d'autres, ainsi que nous l'avons déjà relaté, ont bien montré les modifications apparues au cours du choc, dans les charges électriques des globulines. Celles-ci deviennent électro-négatives, la fraction électro-positive normalement présente ayant disparu.

Ainsi, à la suite d'une sensibilisation, les globulines subissent des modifications d'ordre, chimique, colloïdal. Il n'est pas interdit de penser que ces modifications vont se succéder dans le temps au cours de la période pré-critique.

Nous avons déjà insisté sur les rapports qui existent entre l'anaphylaxie et les états anaphylactoides. Nous avons, à ce sujet, exposé les expériences d'AUBRY, THIODET et RIBÈRE, confirmant cette étroite parenté. Il semble donc permis de rapporter aux états anaphylactoides, les phénomènes qui se produisent dans l'anaphylaxie.

A la faveur de l'introduction dans l'organisme, d'un antigène de quelque nature qu'il soit, des modifications nombreuses, humorales et cellulaires, vont apparaître. De ces modifications, réunies sous le nom de diathèse colloïdoclasique par WIDAL et ses collaborateurs, nous retiendrons *les modifications brusques de l'indice réfractométrique du sérum, dont la baisse montre une diminution de la teneur en albumine, de 8 gr. environ.*

AUBRY, THIODET et RIBÈRE ont montré que cette

diminution de la teneur en albumine était liée à l'abaissement du taux des globulines, ce qui conditionne une élévation du rapport S/G. Ce nouvel équilibre protidique présente alors une sensibilité encore plus grande et chaque nouvelle agression antigénique va occasionner une nouvelle rupture se traduisant alors par toutes les manifestations de la crise anaphylactique.

C'est à cet état d'équilibre instable qu'AUBRY, THIODET et RIBÈRE ont donné le nom de sensibilisation permanente.

Ainsi, cette sensibilisation permanente est une préparation de l'organisme en vue de la réaction provoquée par l'introduction seconde de la même substance sensibilisante. A ce moment, les globulines ayant subi ces modifications vont s'agglomérer, se réunir en amas, flocculer.

Suivant KOPACZEWSKI, ces flocculats entraînés par la circulation vont, au niveau des territoires capillaires, former des zones d'attraction pour les globules blancs et cet ensemble, formant trombus, va provoquer des embolies réalisant alors les tableaux d'asphyxie ou d'intoxication du choc anaphylactique.

D'après LUMIÈRE, ces flocculats vont irriter l'endothélium des vaisseaux des centres nerveux produisant les manifestations de la crise.

Quelle qu'en soit l'action finale, il semble bien que le *primum movens* est la modification des globulines.

On peut supposer que cette instabilité globulique est variable suivant chaque individu. Ainsi, un organisme présentant un équilibre protidique parfaitement stable ne sera jamais sensibilisé à un antigène quel qu'il soit. Par contre, un sujet peut d'emblée faire une crise au premier contact de l'antigène, du fait que les globulines de son sérum présentent une très grande instabilité.

Enfin, le plus souvent, le sujet présente un état de sensibilisation permanente qui est peut-être une réaction de défense de l'organisme, l'agresseur présentant une virulence moins grande. C'est durant cette période de sensibilisation que les globulines vont commencer leur modification pour produire, au moment d'une nouvelle agression, cette floculation qui provoquera les manifestations de la crise anaphylactoïde.

Adsorption spécifique, transformation moléculaire, perte de la charge électro-positive, pour arriver à la floculation, telles sont les modifications que subissent les globulines.

Comment vont agir ces globulines ainsi modifiées pour provoquer des crises à manifestations si diverses ? Est-ce par irritation mécanique de l'endothélium des vaisseaux centraux, par embolies au niveau des territoires capillaires, ou par irritation des terminaisons nerveuses du sympathique qui chemine au contact de l'endothélium de tous les vaisseaux de l'organisme, réalisant ainsi un choc vasculo-sympathique ?

Ne serait-ce pas, plutôt, par l'ensemble de ces trois actions, avec prédominance de l'une d'entre elles, suivant l'état de l'organisme ? Ce serait là, peut-être, l'explication de ce que chez un sujet on trouvera, soit uniquement une crise d'asthme ou une urticaire ou un coryza spasmodique, soit successivement une urticaire disparaissant pour laisser la place à un état migraineux qui précède un accès d'asthme.

Dans un organisme où les réactions de défense sont par trop déficientes, ces trois actions peuvent se conjuguer pour réaliser ces tableaux de migraines urticariennes ou d'asthme avec éruptions prurigineuses qu'il n'est pas rare de rencontrer en clinique humaine.

Pour combattre ces affections, nous avons exposé dans ce travail une thérapeutique nouvelle : l'autoglobulinothérapie d'AUBRY, THIODET et RIBÈRE. On peut ranger cette thérapeutique dans le groupe des méthodes de modifications humorale durable.

L'injection intradermique d'autoglobulines, globulines spécifiques, détermine un choc analogue à celui que l'on obtient au cours des injections désensibilisantes de la vaccination antianaphylactique. Ce choc, qui ne s'accompagne pas de manifestations extérieures, se manifeste par les troubles de la diathèse colloïdoclasique et les variations de l'équilibre protidique du sérum sanguin.

Ces variations, importantes lors des premières injections diminuent en intensité et en durée au fur

et à mesure que le traitement se poursuit. En fin de traitement, ces variations sont à peu près nulles et l'équilibre semble bien s'être stabilisé aux environs de la normale, malgré l'introduction nouvelle de réactogène.

Ainsi, l'organisme a perdu sa capacité de réagir en présence de l'antigène. Est-il réellement désensibilisé ? Certains auteurs, dont PASTEUR VALLERY RADOT, ne reconnaissent pas cette désensibilisation comme définitive. Par suite du contact répété de l'antigène, l'organisme n'a fait que s'accoutumer à sa présence. C'est donc une désensibilisation transitoire.

Cependant, les guérisons rapportées dans les observations citées remontent parfois à plus de trois ans, ce qui constitue déjà un recul assez appréciable. Durant cette période, les organismes « accoutumés » n'ont plus présenté de crises, malgré de nouveaux contacts avec le réactogène qui les provoquait. Il se comportent donc comme des organismes neufs.

Si les faits restent en cet état, pourquoi ne pas parler de désensibilisation ou, s'il y a accoutumance, pourquoi ne pas supposer que cette accoutumance est un mode de désensibilisation ? N'est-on pas autorisé à dire qu'accoutumance et désensibilisation sont deux termes différents, désignant un même phénomène ?

Retenons, pour le moment, les résultats plus que satisfaisants obtenus par cette thérapeutique dont la mise en œuvre est relativement facile.

Employée pour la première fois dans les cas d'urticaire, la voie intra-dermique avait été choisie pour en combattre les manifestations cutanées et réaliser ainsi, une antianaphylaxie locale. En présence des résultats obtenus, la thérapeutique a été étendue aux autres manifestations anaphylactoïdes sans changer la voie d'introduction. Les résultats sont sensiblement les mêmes mais ils sont, toutefois, moins constants. Aussi, d'autres voies d'introduction seraient-elles peut-être plus indiquées, la voie sous-muqueuse, par exemple, dans les cas d'asthme, de rhume des foins, de coryza spasmodique.

En tout état de cause, l'action produite par l'injection intra-dermique dans les différentes manifestations anaphylactoïdes, qu'elles se traduisent par des phénomènes cutanés ou autres, permet d'émettre l'hypothèse suivante :

Les terminaisons sympathiques du derme sont le point de départ du phénomène qui, modifiant l'équilibre protidique, est à la base de la désensibilisation. Les filets sympathiques seraient ainsi une voie de communication entre l'irritation dermique et l'organe responsable des modifications de l'équilibre sanguin. Ce ne sont là, évidemment, qu'hypothèses dont la vérification expérimentale, difficile à l'heure présente, sera peut-être réalisée dans l'avenir. Sans pouvoir préjuger du résultat de cette vérification, il est permis de penser que, fusse seulement par les controverses qu'elles pourront soulever, ces hypo-

thèses auront contribué, dans une certaine mesure, à résoudre le problème de la pathogénie de l'anaphylaxie et des états anaphylactoïdes.

CONCLUSIONS

Nous avons cherché à préciser, dans ce travail, le rôle joué par les protides du sérum sanguin dans les états anaphylactoïdes.

Pour ce faire, il nous a semblé utile de rechercher tout d'abord la part qui leur revient dans les réactions d'immunité et d'anaphylaxie.

Ces recherches nous ont conduit aux conclusions suivantes :

1. — Si l'étude des protéines du sérum sanguin dans les réactions d'immunité et d'anaphylaxie ne permet pas d'identifier les globulines aux anticorps, elle permet toutefois de faire admettre que les globulines servent de support indispensable à la réaction antigène — anticorps.

2. — Par le contact avec les substances sensibilisantes, tout se passe comme si les globulines, modifiées, étaient à la base du choc anaphylactique.

3. — Les états d'anaphylaxie et les états anaphylactoïdes ne semblent présenter qu'une simple différence de degré. Tous deux ont une sensibilisation première à la base mais, tandis que la sensibilisation anaphylactique rétrocede après la crise, la sensibilisation des états anaphylactoïdes est permanente.

4. — Cette sensibilisation permanente s'objective par une élévation appréciable du rapport S/G.

Au moment de la crise, ce rapport subit une baisse constante qui peut aller jusqu'à l'inversion.

Chez le sujet présentant un état de sensibilisation permanente, le rapport S/G augmente à nouveau après la crise, pour reprendre sa valeur première anormalement élevée.

Lorsque le rapport S/G ne présente plus de variations importantes et se stabilise aux environs de 1,6, moyenne normale, l'état de sensibilisation semble avoir disparu.

5. — Dans la plupart des états anaphylactoïdes, cette disparition de l'état de sensibilisation permanente est obtenue par une méthode de désensibilisation spécifique : l'autoglobulinothérapie.

Bibliographie

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD (Ch) et ARCAND (A.). — Etude comparée des protéines dans le sérum sanguin et dans les sérosités pathologiques. *C. R. Soc. des Sciences* T. CLXXXIX — 1929 p. 510.
- ACHARD, BOUTARIC et PIETTRE. — Quelques recherches physico-chimiques sur les protéines du sérum sanguin séparées par la méthode à l'acétone et par la méthode aux sels. *Bull. Ac. Méd.* T. CIX N° 17 — 1933 p. 618.
- ACHARD (Ch.) et FLANDIN (Ch.). — Intolérance médicamenteuse et recherche de l'anaphylaxie passive. *Soc. Méd. Hop.* 13 mars 1914. p. 482.
- ACHARD (Ch.) et FLANDIN (Ch.). — Traitement de l'urticaire à répétition, de la maladie de Quincke et du rhume des foins par l'autosérothérapie désensibilisatrice. *Soc. Méd. Hop.* 21 mai 1920. p. 723.
- ACHARD, GRIGAUT et CODOUNIS. — Sur le quotient albumineux du sérum. *C. R. Ac. Méd.*, 11 juin 1929, T. CI, N° 22.
- ADNOT. — Contribution à l'étude des protides du sérum *Thèse Strabourg*, 1931.
- ARCAND (A.). — Recherches sur le dosage des protides du sérum sanguin et des lipides pathogéniques par la méthode à l'acétone de Piettre et Villa. *Thèse — Paris*, 1930.

- ARCAND (A.). — Les protéines des humeurs. — Le François édit. Paris 1930.
- ARTHUS (M.). — Précis de chimie physiologique. Masson, éditeur, Paris 1920.
- ARTHUS (M.). — De l'anaphylaxie à l'immunité. Masson, éditeur, Paris 1920.
- AUBRY, THIODET et RIBERE. — L'équilibre protidique du sérum sanguin dans les états anaphylactoides. *C. R. de la Soc. de Bio.*, 28 nov. 1935. T. CXX 1935, p. 1257.
- AUBRY, THIODET et RIBERE. — Modifications humorales et immunité croisée consécutives au choc par injections intradermiques de globulines. — *C. R. de la Soc. de Bio.* T. CXXI 1936, p. 1528.
- AUBRY, THIODET et RIBERE. — L'équilibre protidique du sérum au cours de la sensibilisation et du choc sériques. *C. R. de la Soc. de Bio.* T. CXXII — 1936, p. 209.
- AUBRY, THIODET et RIBERE. — Modifications des fractions protidiques du sérum sanguin en période de calme et en période de crise au cours des états anaphylactoides. *C. R. de la Soc. de Bio.* T. CXXII — 1936, p. 947.
- AUBRY, THIODET et RIBERE. — Modifications de l'équilibre protidique du sérum au cours de l'accès d'asthme. *C. R. de la Soc. de Bio.* — T. CXXIII — 1936, p. 327.
- AUBRY, THIODET et RIBERE. — Recherches sur la protidémie au cours des états anaphylactoides. — *Bull. de la Soc. de Chimie Biologique.* — T. XVIII — N° 7-8, juillet, août 1936.

- AUBRY, THIODET et RIBERE. — Les états anaphylactoides. — (Modifications humorales — Rôle des fractions protéidiques — Traitement) *Presse Médicale* N° 43 — 29 mai 1937.
- AUGUSTE (C.). — Réaction de Bordet Wassermann dans le sérum débarrassé de la fraction précipitable par l'acide chlorydrique. *C. R. Académie de Médecine*. — 30 oct. 1934. *Annales Institut Pasteur*. — janvier 1935. *Presse Médicale*. — N° 45, juin 1936. *Ann. Derm. Sysph.*, T. VII, N° 8, août 1936, p. 757.
- BADINAUD. — Les protéines du sérum. — *Thèse Pharmacie*. — Lyon 1930.
- BARD (L.). — De la physiologie pathologique générale des phénomènes de choc et du mécanisme de leurs effets curateurs. — *Presse Médicale*, 3 avril 1926 — N° 27, p. 417.
- BAZY (L.). — L'intradermo-réaction dans les états d'allergie. *Gaz. Méd. de France*, 1^{er} octobre 1934.
- BENASSY (M. P.). — Considérations générales sur les hypersensibilités d'origine digestive chez l'adulte. *Thèse Paris* 1930.
- BESREDKA (A.). — Anaphylaxie in traité de Physiologie normale et pathologique, publié sous la direction du Professeur Roger. T. VII, Masson, édit. Paris 1926.
- BESREDKA (A.). — Le choc anaphylactique et le principe de la désensibilisation. — Masson, éditeur, Paris 1930.
- BESREDKA (A.) et STEINHARDT (E.). — De l'anaphylaxie et de l'anti-anaphylaxie vis à vis du sérum de cheval. *Ann. Inst. Past.* 1907 — p. 117 et 384.

- BIERRY et VIVARIO. — Dosages des albumines globales du plasma sanguin. — *C. R. Soc. Biol.* 1923, 2. 13.
- BOEZ (L.). — Les théories physico-chimiques de l'immunité. — *Biologie Médicale*. Vol. XX. 28^e année N^o 7. août septembre 1930, pp. 231, 270.
- BONOT. — Contribution à l'étude de la constitution des Protides. *Thèse Médecine Strasbourg* 1934.
- BORDET (G.). — Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses. Masson, édit. Paris 1920.
- BORDET (G.). — Immunité, Antigènes, Anticorps, in Traité de Physiologie normale et pathologique publié sous la direction du Professeur Roger. — T. VIII. Masson éditeur, Paris 1926.
- BOUTROUX (A.). — Influence des liquides sur la séparation des protéines par les sels neutres. — *C. R. Soc. Sciences*, T. CLXXXII, 1931, p. 854.
- CHICK (H.). — Viscosity of some protéin solution. Pseudoglobulin and euglobulin (Horse). — *Bioch. Journ.* 1914. 8. 261.
- CHICK (H.). — The apparent formation of euglobulin an a suggestion as to the relation-ship between there two protéins in the sérum. — *Bioch. Journ.* 1914. 8. 404.
- CHORINE (V.). — Spécificité clinique de quelques réactions sérologiques commandées par les euglobulines. *C. R. Soc. Biol.*, 21 juillet 1934.
- CODOUNIS (A.). — La protidémie et la pression osmotique des protides. — Masson éditeur. Paris 1934.
- COETZEE (L. G.). — The plasma protéins in normal and abnormal frequency. — *Proc. Roy Soc. Med.* 1925 — 12 — 28.

- COMBAIRE (S.) ROSKAN (G.) VIVARIO (R.). — Plaquettes sanguines et rapport Albumine-Globuline du sérum. — *C. R. Soc. Biol.* 30 juin 1934.
- CRISTOL (P.). — Précis de chimie biologique Médicale. Masson Edit. Paris 1935.
- CURTIS BROWN (R.). — Du rôle des protéines alimentaires dans l'étiologie du mal de tête. — *Presse Médicale*, 18 sept. 1920, N° 67, p. 656.
- DANYSZ (L.). — Origine, évolution et traitement des maladies chroniques non contagieuses. — Baillière, édit. Paris 1920.
- DEMENIER (G.). — Détermination du rapport sérine/globuline dans le sérum sanguin par microméthode à l'acétone. Delmas, édit. Bordeaux 1934.
- DENIS. — Mémoire sur le sang. — Paris 1859.
- DIACONO (H.). — Séro-diagnostic des infections typhiques. — Le rôle des globulines sériques dans l'épreuve de l'agglutination. *C. R. Soc. Biol.* T. LXXXVIII — 1923, p. 869.
- DIACONO (H.). — L'Hémolyse. — Maloine, éditeur, Paris 1934.
- DOLADIHLE (M.). — Sur la dissociation de la globuline en deux constituants : la protéine visqueuse et l'homoglobuline. *C. R. Soc. Biol.* 1937 — CXXV — 409.
- DOLADIHLE (M.) et LEGRAND (P.). — La protéine visqueuse du sérum syphilitique. — *Bull. des Biol. Pharm.* 1937, N° 36, p. 40.
- DOPTNER (Ch.) et SACQUEPEE (E.). — Précis de bactériologie. — 4^e édition — Baillière, éditeur. Paris 1931.

- DROUET (G.). — Quelques considérations sur le mécanisme des crises hémoclasiques et leur traitement préventif. *Journ. de Méd. de Paris*. — 10 août 1921.
- DROUET (G.). — Le choc vasculo-sympathique — Nouvelles considérations sur la pathogénie et le mécanisme des phénomènes de choc. — *Journ. de Méd. de Paris*. 10 déc. 1921, p. 659.
- DUJARRIC DE LA RIVIERE (R.). — L'immunité par mécanisme physico-chimique. — Masson édit. Paris 1934.
- DUKE (W. W.). — Specific tests in the diagnosis of allergy. *Archiv. of intern. Med.* T. XXVII, 1925, p. 298.
- FABREGOULE (M.). — De la séroflocculation à la mélanine au cours du paludisme. — *Thèse Médecine Alger* 1936.
- FLORENCE (G.) et ENSELME (J.). — Les problèmes de la biochimie moderne. — Doin, édit. Paris 1932.
- FREUND und JOACHIM. — Zur Kenntniss des Serumglobulin. *Zschr. f. Phys. Chem.* — 1902, 36, 407.
- FRIEDBERGER (E.). — Die Anaphylaxie in Kraus und Brugsch. *Spez. Pathol.* T. II — Springer, édit. Berlin 1917.
- FURTH (O.) und LIEBEN. — Zur Kenntniss der Protein der Immunsera und Tryptophangchath. — *Bioch. Zschr.* 1920. 109. 152.
- GARES (R.). — Contribution à l'étude des Phlébites. — *Thèse Médecine Alger* 1937.
- GARIPUY (A.) et VALDIGUIE (P.). — La protidémie dans les états anaphylactoides. — *C. R. Soc. Biol.* T. CXXV — N° 17. 29 mai 1937, p. 345.

- GAY et ADLER. — *Journ. of Medic. research*. T. XIII, p. 433. 1908 (in Besredka).
- GIRARD (R.). — Recherches sur les variations du rapport globuline/sérine du sérum sanguin au cours de quelques états pathologiques. *Thèse Paris* 1924.
- GIROUD (P.). — Le rhume des foins — étude clinique, expérimentale et thérapeutique. — *Thèse Paris* 1926.
- GLEY (E.). — Physiologie. — 5^e édition. — Baillière, édit. Paris 1917.
- HARDY (W. B.). — Colloïdal solution. The globulins. — *Journ. of Phys.* 1905, 33, 251.
- HAMMARSTEN (O.). — Über die Eiweisstoffe der Blutserums. — *Erg. der Phys.* I, Arb. 1903 ; 330.
- HASLAM (H. C.). — Pseudoglobulin. — *Journ. of Physiol.* 1912, 44.
- HO DAC AN. — Contribution à l'étude des protéines sériques. — *Thèse Pharmacie Paris* 1935.
- HOFMEISTER (Fr.). — Zur dehere von der Wirkung der Salze. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1888, 24, 247.
- HOWE (P. F.). — The use of sodium sulfate as the globulin precipitant in the determination of proteins in blood. — *Journ. Boil Chim.* T. IL 1921, p. 109.
- HOWE (P. F.). An effect of ingestion of colostrum upon the composition of the blood of new born calves. — *Biol. Chem.* 1921, 49, 115
- IMBBERT (Ch.). — L'équilibre protéique du sérum sanguin dans la syphilis acquise. — *Thèse Alger* 1931.

- JOLTRAIN (E.). — Modification du sang au cours des états anaphylactoides — in traité du sang publié sous la direction de Gilbert et Weinberg. — Tome I, données nouvelles sur le sang. Baillière édit. Paris 1932.
- KAYSER (F.). — Dosage rapide des Protéines dans le sérum sanguin. *Bull. Soc. Chim. Biol.* — Avril 1930, p. 533.
- KOPACZEWSKI (W.). — L'anaphylaxie. — *Ann. de Méd.* 1920. T. VIII, N° 5, p. 361.
- KOPACZEWSKI (W.). — Pharmacodynamie des colloïdes. — Doin, édit. Paris 1925.
- KOPACZEWSKI (W.). — Traité de Biocolloïdologie. — T. IV, fasc. V. Gauthier-Villars, édit. Paris 1935.
- KOPACZEWSKI et VAHRAM. — Suppression du choc anaphylactique. *Acad. des Sciences.* 4 août 1919, p. 250.
- LANDSTEINER (K.) and SIMMS (S.). — Production of heterogenetic antibodies with mixture of the binding part of antigen and protein. — *Journ. of exp. Med.* T. XXXVIII, août 1925.
- LAROCHE (Guy), RICHET (Ch.) fils et SAINT-GIRONS. — « L'anaphylaxie alimentaire ». — *Gazette des Hôpitaux*, 7 déc. 1912, N° 140, p. 1969.
- LAROCHE (G.), RICHET fils et SAINT-GIRONS. — L'anaphylaxie alimentaire. I vol. Paris 1919.
- LASSEUR (Ph.) et SPILLMANN (L.). — Réactions anticorps. — Fasc. I. Maloine, édit. Paris 1921.
- LE BOURDELLES (B.). — La notion d'endogène. La portée biologique générale. — *C. R. des séan. et mém. Soc. Biol. de Lyon.* 1922, pp. 1340-1342.
- LECOMTE DE NOUY (P.). — *Biochimie et Biophysique.* — *Bull. Soc. Chim. Biol.* XVIII, p. 138.

LECOMTE DE NOUY (P.). — La bactériologie nouvelle.
— *Arch. Inst. Prophyl.* T. IV N° 1, 1932, pp. 59-67.

LECOMTE DE NOUY (P.). — La sérologie à la lumière
des données nouvelles sur les propriétés physico-
chimiques des sérums. — *Annales des maladies*
vénériennes. — 28^e année, N° 3, mars 1933, p. 195.

LEEUWEN (Storm van). — On the occurrence of a toxic
substance in the blood in cases of bronchial asthma,
urticaria, epilepsy and migraine. — *Brit. Journ.*
Exp. Path. 1922 III, pp. 282-286.

LESCHI (P.). — Origine anaphylactique de l'urticaire
et son traitement par la peptone. — *Thèse Bor-*
deaux, 1921.

LESNE (Ed.) et RICHET fils. — L'anaphylaxie alimen-
taire aux œufs, *Arch. Méd. des enfants*. T. XVI,
févr. 1913, N° 2. p. 81.

LIPPMANN (A.). — De la cure de désensibilisation de
la migraine. — *Soc. Méd. Paris*, 28 avril 1923.

LOEB (G.). — Les protéines. Traduit de l'anglais par
Mouton (H.), Alcan édit. Paris 1924.

LONGCOPE (W. T.). — Résistance à la sensibilisation
et choc anaphylactique. — *The journal of experi-*
mental Medicine, Baltimore, T. XXXVI, N° 6,
Décembre 1922.

LUMIERE (A.). — Rôle des colloïdes chez les êtres
vivants. Masson éditeur, Paris 1922.

LUMIERE (A.). — Le problème de l'anaphylaxie. —
Doin, édit. Paris 1924.

LUMIERE (A.). — La vie, la maladie et la mort. —
Masson, édit. Paris 1928.

- LUMIERE (A.). — Immunité humorale acquise et flocculation. — *Presse Méd.*, 27 janvier 1932.
- MACHEBŒF (M. A.) et BASSET (J.). — Recherches biochimiques et biologiques effectuées grâce aux ultra-pressions. — *Bull. Soc. chim. Biol.* 1936, 18, 1181.
- MACHEBŒUF (M. A.) et JANUSZKIEWICZ (M.). — Etude sur les cenapses lipido-protéidiques du sérum sanguin. — Nature des protéides entrant dans la composition de ces cenapses. — *Bull. Soc. Chim. Biol.* 1937, T. XIX 24, p. 694.
- MARTINI (M.), PRETET (H.) et BERNET (A.). — La spécificité biologique, Anaphylaxie, Immunité. — Masson, édit. Paris 1932.
- MAURIAC. — C. R. XVII Congr. Franç. de Méd. Nancy, 16-19 juillet 1925, T. II, p. 147.
- MEINICKE et KRYWOBLOCKI. — Les globulines du sérum dans la réaction de fixation du complément. — *Pzegl. Derm.* T. XXX, N° 1, Mars 1935, p. 18.
- METALNIKOV (S.). — L'anaphylaxie et l'immunité. — *Ann. Inst. Past.* sept. 1922, pp. 632-645.
- METZGER (H.). — Recherches sur la constitution des protides du sérum à l'état normal et pathologique. — *Thèse Médecine Strasbourg* 1932.
- MOLL (L.). — Ueber Künstliche Unwandlung von Albumin in Globulin. — *Hofm. Beiträge* 1904, 4, 565.
- MOUTIER (F.) et RACHET (J.). — Syndrome hémoclasique et autohémothérapie. — *Soc. Biol.* — 13 janv. 1923, p. 21.

- MOUTIER (F.) et RACHET (J.). — Syndrome hémoclasique et auto-sérothérapie. — *Soc. Biol.* — 9 juin 1923, p. 82.
- MOUTIER (F.) et RACHET (J.). — Incidents et accidents de l'autohémothérapie. — *Presse Méd.*, 15 août 1923, N° 65, p. 708.
- NATHAN-LARRIER (L.) LEPINE (P.) et RICHARD (L.). — Transmission héréditaire de l'anaphylaxie. — *Soc. Biol.*, 20 oct. 1928, p. 1224.
- NICOLAS (J.), GATE (J.), DUPASQUIER (O.) et DUMOLARD. — Auto-hémothérapie et choc hémoclasique. — *C. R. Séan. Soc. Boil.*, 14 mai 1923, p. 1298.
- NICOLLE (M.). — Antigènes et Anticorps. — Masson, édit. Paris, 1920.
- NICOLLE (M.), CESARI (E.) et JOUAN (E.). — Toxines et antitoxines. — Masson, édit., Paris 1919.
- PAGNIEZ (Ph.). — Recherche de l'anaphylaxie dans deux cas d'intolérance pour l'antipyrine. — *Soc. Méd. Hôp.*, 6 mars 1914, p. 430.
- PAGNIEZ (Ph.). — L'antianaphylaxie, ses applications cliniques et thérapeutiques. — *Journ. Méd. franç.*, Mars 1922, N° 3, p. 98.
- PAGNIEZ (Ph) et PASTEUR VALLERY RADOT. — Etude physico-pathologique et thérapeutique d'un cas d'urticaire géante. Anaphylaxie et antianaphylaxie alimentaires. *Presse Méd.*, 23 nov. 1916.
- PASTEUR VALLERY RADOT et BLAMOUTIER (P.). — La cuti-réaction dans l'asthme, le coryza spasmodique, le rhume des foins, l'urticaire, la migraine et l'eczéma. — *Presse Méd.*, 25 mars 1925.

- PASTEUR VALLERY RADOT, BLAMOUTIER (P.),
CLAUDE (F.) et GIROUD (P.). — L'éosinophilie
sanguine dans les états anaphylactiques. — *Presse
Méd.*, 22 déc. 1926.
- PASTEUR VALLERY RADOT et HAMBURGER (J.).
— Les migraines. — Masson, édit., Paris 1935.
- PASTEUR VALLERY RADOT, MAURIC (G.) et
HUGO (A.). — L'anaphylaxie expérimentale et
humaine. — Masson, édit. Paris 1937.
- PASTEUR VALLERY RADOT et ROUGUES (L.). —
Les phénomènes de choc dans l'urticaire. — Masson
édit. Paris 1930.
- PEHU (M.). — « L'antianaphylaxie ». — *Rapp. au XV^e
Cong. fr. de Méd. Strasbourg*, 3-5 oct. 1921, p. 160.
- PIETTRE. — Sur les propriétés chimiques et physiques
des protéines du sérum. — *C. R. Ac. Sciences*, T.
CLXXXVI, 1928, p. 1657.
- PIETTRE (M.) et VILA. — Sur la séparation des proté-
ines du sérum. *C. R. Ac. Sciences*. T. CLXX, 1920
p. 1466.
- PRAUSNITZ (C.) et KUSTNER (H.). — Studien über
die Ueberempfindlichkeit. — *Centralblatt für Bak-
teriologie*. T. LXXXVI — 1921, p. 160.
- RAVAUT (P.). — Pathogénie et traitement de l'urticaire.
— *Prat. Médic. Franç.*, Février 1935.
- RAYNAUD (M.), LACROIX (A.). — Un cas d'ana-
phylaxie à l'insuline. Essai de pathogénie des œdè-
mes insuliniens. *Soc. Méd. Hôp.* 24 mai 1925.
p. 831.
- RICHET (Ch.). — L'anaphylaxie. — Alcan, édit. Paris
1923.

- ROSENAU (M. J.) et ANDERSON (J. F.). — A study of the cause of sudden death following the injection of horse serum. *Bull. Hygien. Laborat. Washington*, N° 29, avril 1906, p. 95.
- RUBINSTEIN (M.). — Traité pratique de sérologie et de sérodiagnostic. Maloine, éditeur, Paris 1921.
- SAHLI (H.). — Sur l'existence et la formation des anticorps. — *Schweitzerische Medizinische Wochenschrift*, Décembre 1920, N° 50 et 51.
- SANDOR (G.). — Le problème des protéïdes. — Doin, édit. Paris 1934.
- SCHULMANN (E.). — « L'auto-hémothérapie en dermatologie. Mécanisme de son action. Simplification de la technique, utilisation des ventouses ». — *Presse Méd.*, 22 mars 1924, N° 24, p. 254.
- SMITH. — Hypersensibilité ou allergie dans cinq générations d'une même famille. — *Archives of intern. Medic.* — T. XLI, N° 4 avril 1928.
- TINEL (J.) et SANTENOISE (D.). — Vago-sympathique et choc anaphylactique. — *Journ. Méd. Franç.* mars 1922, p. 106.
- VLES (F.) et REISS (P.). — Contribution à la théorie des anticorps. *Arch. Phys. Biol.* 1924, T. III, N° 3.
- WEISSENBACH (R. J.) et DEYFUS (G.). — Les accidents sériques. — Prophylaxie — Traitement. — Doin, édit. Paris 1927.
- WELLS (H. G.). — Studie on the Chemistry of Anaphylaxie. — *Journ. of sujections discases.* 1909, p. 506.
- WELLS (H. G.). — Les aspects chimiques de l'immunité. — Trad. Boëz. Doin édit. Paris 1928.

- WIDAL (F.), ABRAMI (P.) et BRISSAUD (Et.). — Autoanaphylaxie. Son rôle dans l'hémoglobinurie paroxystique. Traitement antianaphylactique de l'hémoglobinurie — Conception physique de l'anaphylaxie. — *Soc. Méd.* 24 déc. 1913, N° 52. 613.
- WIDAL (F.), ABRAMI (P.) et BRISSAUD (Et.). — Etude sur certains phénomènes de choc observés en clinique — Signification de l'hémoclasie. — *Presse Méd.* 3 avril 1920, p. 181.
- WIDAL (F.), ABRAMI (P.) et BRISSAUD (Et.). — Considérations générales sur la protéinothérapie et le traitement par le choc colloïdologique. — *Presse Méd.* 5 mars 1921, N° 19, p. 181.
- WIDAL (F.), ABRAMI (P.) et BRISSAUD (Et.). — Antianaphylaxie. (Et. Génér. Pathogénie). — *Rapport au XV^e Congr. franç. de Méd.* Strasbourg 3 — 5 oct. 1921.
- WIDAL, ABRAMI, BRISSAUD, BERNARD et JOLTRAIN. — Les modifications de l'index réfractométrique des sérums au cours des crises hémoclasiques. — *Soc. Biol.* 4 juil. 1914, 2^e trimestre, 260.
- WIDAL (F.), ABRAMI (P.), BRISSAUD (Et.) et JOLTRAIN (Ed.). — Réaction d'ordre anaphylactique dans l'urticaire. La crise hémoclasique initiale. — *Soc. Méd. Hôp.* 13 févr. 1914, p. 256.
- WIDAL, ABRAMI et IANCOVESCO. — Epreuve de l'hémoclasie digestive dans l'étude de l'insuffisance hépatique. — *Pres. Méd.* 11 déc. 1920, p. 893.
- WIDAL, ABRAMI et JOLTRAIN. — Cuti-réaction aux vins chez les goutteux. *Pres. Méd.* 24 oct. 1925, p. 1425.

WIDAL, ABRAMI et LERMOYEZ. — Anaphylaxie et idiosyncrasie. — *Pres. Méd.* 4 mars 1922, p. 189.

WIDAL (F.) et PASTEUR VALLERY RADOT. — Anaphylaxie à l'antipyrine. — *Pres. Méd.*, 4 févr. 1920, N^o 10, p. 95.

ZINSSER. — Infection and resistance. — Macmillan, édit. 1923.

ZUNZ (Ed.). — Considérations physico-chimiques sur l'anaphylaxie. — Soc. Roy. Scien. Médic. et Natur de Bruxelles. 6 nov. 1922, pp. 105-126.

Vu :

Le Président de Thèse,

AUBRY.

Vu :

Le Doyen,

LEBLANC.

Vu et permis d'imprimer.

Alger le 3 février 1958.

Le Recteur.

MARTINO.

